

Ephedra sinica

(ma huang)



Nome: *Ephedra sinica*

Famiglia: *Ephedraceae*

Genere: *Ephedra* L.

Specie: *Ephedra sinica* Stapf.

Sinonimi: mao, ma-huang

Provenienza: Asia (Cina, Corea, Giappone)

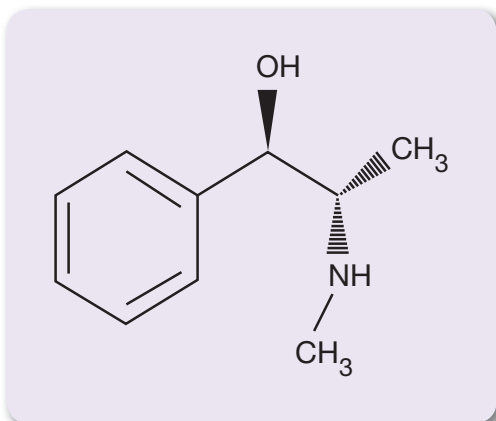
Principi attivi: efedrina, *d*-pseudofedrina, *N*-metilefedrina, *N*-metilpseudofedrina, norpseudofedrina, norefedrina (fenilpropanolamina)

L'efedrina, alcaloide principale della pianta, è un solido cristallino, di colore bianco, dal sapore amaro e dall'odore lievemente aromatico. L'efedrina ed il suo isomero ottico, la pseudofedrina, sono strutturalmente molto simili alla metamfetamina e alla dobutamina. I laboratori clandestini, che sintetizzano illecitamente amfetamina e derivati amfetaminici, utilizzano una semplice deidrogenazione per ottenere metamfetamina a partire dall'efedrina. L'efedrina contiene due atomi di carbonio asimmetrici; solo la *l*-efedrina e l'efedrina racemica sono utilizzate nella pratica clinica.

Le parti aeree delle diverse specie di *Ephedra sinica* contengono percentuali variabili (ma comunque comprese tra lo 0,02% ed il 3,4%) di sei alcaloidi concentrati essenzialmente a livello degli internodi dei fusti. L'efedrina è l'alcaloide presente in quantità dominante (50-85% degli alcaloidi contenuti nell'erba essiccata), seguito dalla *d*-pseudofedrina (~25%) e da minor quantità di norefedrina, norpseudofedrina, metilefedrina, metilpseudofedrina. Sono altresì presenti: glicani (efedrani A-E), oli volatili (limonene, carofillene, fellandrene ed altri); piccole quantità di saponine, catechine e tannini ⁽¹⁾.

La norefedrina è strutturalmente identica alla fenilpropanolamina, una molecola sintetica utilizzata in passato per perdere peso e come decongestionante della mucosa nasale finché diversi studi hanno dimostrato l'aumentato rischio di ictus dopo trattamento con tale sostanza e hanno spinto le industrie farmaceutiche a ritirare volontariamente dal commercio tutti i prodotti a base di fenilpropanolamina. La fenilpropanolamina è una miscela racemica di norefedrina: in realtà l'*Ephedra sinica* contiene solamente l'isomero (-). La fenilpropanolamina sembra avere importanti interazioni a livello farmacodinamico con la caffeina, tanto che la Food and Drug Administration americana ha messo al bando la combinazione tra le due molecole sin dal 1983 ⁽²⁾.

Formula chimica e proprietà chimico fisiche dei principi attivi



Nome: efedrina.

Formula Molecolare: C₁₀H₁₅NO (peso molecolare = 165,2).

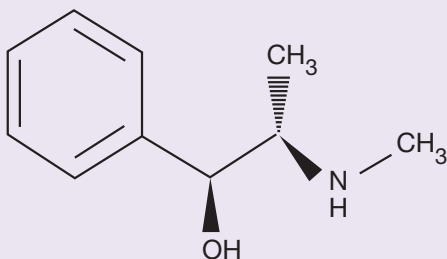
Nome sistematico: (1R,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 299-42-3.

Punto di fusione: 38°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: acqua, alcol, cloroformio, etere, glicerolo, paraffina liquida.



Nome: pseudoefedrina.

Formula Molecolare: $C_{10}H_{15}NO$ (peso molecolare = 165,2).

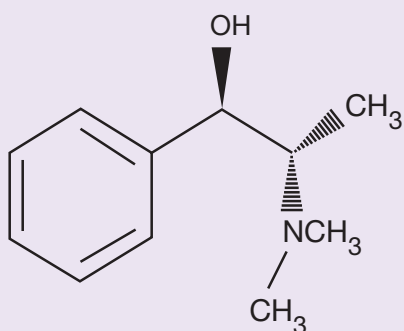
Nome sistematico: (1S,2S)-2-metilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 90-82-4.

Punto di fusione: 116-119°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: alcol etilico, etere. Parzialmente solubile in acqua.



Nome: metilefedrina.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{17}NO$ (peso molecolare = 179,3).

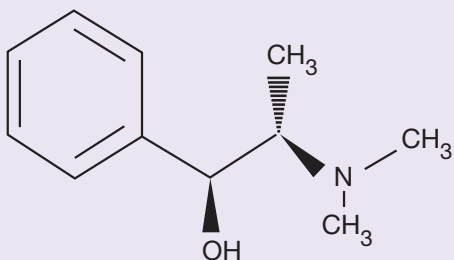
Nome sistematico: (1R,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 17605-71-9.

Punto di fusione: 190°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: metilpseudoefedrina.

Formula Molecolare: $C_{11}H_{17}NO$ (peso molecolare = 179,3).

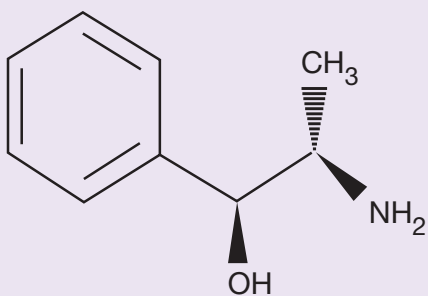
Nome sistematico: (1S,2S)-2-dimetilammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 51018-28-1.

Punto di fusione: 190°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: norpseudoefedrina (catina).

Formula Molecolare: $C_9H_{13}NO$ (peso molecolare = 151,2).

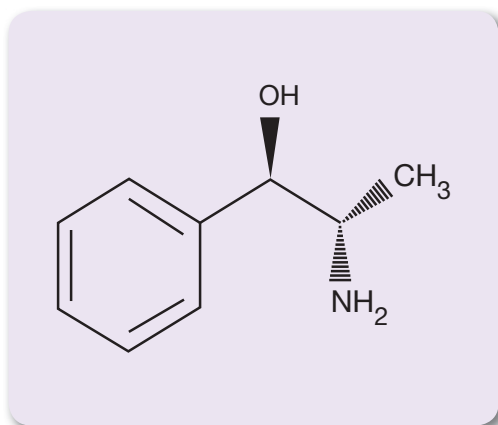
Nome sistematico: (1S,2S)-2-ammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 36393-56-3.

Punto di fusione: 75-78°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: cloroformio, etere.



Nome: norefedrina (fenilpropanolamina).

Formula Molecolare: C₉H₁₃NO (peso molecolare = 151,2).

Nome sistematico: (1R,2S)-2-ammino-1-fenilpropanolo.

Numero di registro CAS: 14838-15-4.

Punto di fusione: 101°C.

UVmax: 251 nm.

Solubilità: alcol, cloroformio, etere.

Uso storico

Il termine cinese Ma-huang potrebbe essere grossolanamente tradotto in italiano come “astringente giallo”, “equiseto giallo” o, ancora, “canapa gialla” (il termine *huang* significa giallo; ma può avere, invece, significati differenti) ed indica in maniera specifica le parti aeree dell’*Ephedra sinica*. La medicina tradizionale cinese riconosce proprietà medicamentose agli steli verdi della pianta, che vengono essiccati, bolliti in acqua calda e somministrati sottoforma di tè. La dose consigliata corrisponde a 1,5-9 gr di decotto d’erba al giorno. Altre tre specie di *Ephedra* sembrano contenere alcaloidi, sebbene non siano riconosciute dalla farmacopea cinese (*Ephedra minuta* Florin, *Ephedra distachya* L., *Ephedra gerardiana* Wall). La *Ephedra gerardiana* viene utilizzata da tempo immemorabile nella medicina tradizionale indiana. Sebbene in passato la Cina abbia rappresentato il maggior produttore di Ma-huang nel mondo, attualmente l’India ed il Pakistan sono riconosciuti tra i principali produttori della pianta⁽¹⁾. In passato l’efedrina, il principio attivo dell’*Ephedra sinica*, è stata utilizzata nel trattamento della sindrome di Stokes-Adams e come stimolante del sistema nervoso centrale nella narcolessia e negli stati depressivi. L’efedrina ed i suoi sali sono stati utilizzati nel trattamento di forme lievi di asma bronchiale e di broncospasmo; attualmente però i broncodilatatori più selettivi (β_2 -stimolanti) ne hanno soppiantato l’uso, in virtù del fatto che l’efedrina è in grado di stimolare anche i recettori α e β_1 adrenergici. L’efedrina è stata anche utilizzata per contrastare l’incontinenza urinaria, sebbene la sua efficacia in questo senso non sia stata chiaramente dimostrata. In effetti l’efedrina causa ritenzione urinaria soprattutto negli uomini con iperplasia prostatica benigna. È stata anche utilizzata nel trattamento dell’ipotensione arteriosa che interviene a seguito di anestesia spinale^(3,4).

Uso attuale

La maggior parte degli integratori alimentari contenenti *Ephedra sinica*, sono commercializzati con l’indicazione di fornire un aiuto per perdere peso o migliorare le prestazioni atletiche di chi l’assume. Spesso tali integratori vengono però venduti in associazione ad altri prodotti contenenti fonti naturali di caffeina (*Paulinia cupana* o guaranà e *Cola nitida* o kolanut) al fine di aumentare gli effetti dell’efedrina e per ottenere una combinazione di droghe definite “eccitanti” da usare ad esempio in discoteca. Un quantitativo tipico di caffeina offerto nei “mix” di erbe varia tra i 40 ed i 200 mg di prodotto⁽²⁾. Si stima che, solo nel 1999, 12 milioni d’individui, negli Stati Uniti, abbiano usato 3 miliardi di dosi d’alcaloidi dell’*Ephedra*⁽⁵⁾.

Negli “Smart-Shop” italiani si commercializzano prodotti a base di *Ephedra* estremamente eterogenei sia per quel che riguarda il contenuto di principio attivo che per l’associazione con altri estratti vegetali contenenti molecole farmacologicamente attive (caffeina, teobromina, teofillina). Molti dei prodotti in commercio contengono associazioni di *Ephedra* e kola nut (caffeina), *sida cordifolia* (efedrina), guaranà (caffeina), ginseng (ginsenosidi), damiana (damianina), yohimbe (yohimbina). Tali associazioni dovrebbero potenziare gli effetti del singolo componente della miscela. Non a caso, spesso i prodotti erboristici a base di efedrina vengono definiti con il nome generale di “herbal ecstasy”. Il consumo a dosi incontrollate di questi preparati può portare all’assunzione di un quantitativo tale di principio attivo da risultare pericoloso. L’efedrina viene, infatti, largamente utilizzata come simpaticomimetico a scopo voluttuario e, per le sue capacità lipolitiche, nelle diete alimentari soprattutto in associazione con altre sostanze, quali caffeina ed acido acetilsalicilico.

Le preparazioni a base di *Ephedra sinica* vengono pubblicizzate in modo suadente, invitante e rassicurante. Riportiamo a titolo di esempio come viene reclamizzato uno di questi prodotti: «...*(omissis)*...*giudicato dagli utilizzatori smalizzati come la miglior herbal ecstasy sul mercato, produce una incredibile ondata di benessere ed energia che pervade tutto il corpo avvolgendolo in una gentile e provocante sensazione di brividi su e giù per la schiena. È il più venduto herbal ecstasy nei Vitamin Store e “Smart Shop” d’Europa. È usato anche da molti salutisti per aiutare la perdita di peso ed aumentare l’energia. (omissis)*...*è sicuro perché prodotto secondo le rigorose disposizioni delle leggi statunitensi (Food, Drug and Cosmetic Act)* ».

Legislazione

In Italia l’efedrina, la pseudoefedrina, la metilefedrina, la metilpseudoefedrina e la norefedrina, come pure l’intera pianta o parti di essa, non sono incluse nelle Tabelle contenenti le sostanze stupefacenti o psicotrope sottoposte alla vigilanza ed al controllo di cui all’articolo 14 del Decreto del Presidente della Repubblica 309/90 e successive modifiche. È invece inclusa nella Tabella I la norpseudoefedrina (o catina). Il Ministero della Salute ha inserito la pianta erbacea e gli steli dell’*Ephedra sinica* nell’elenco degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari⁽⁶⁾.

L’efedrina, la pseudoefedrina e la norefedrina tuttavia sono inserite nella categoria 1 dell’allegato I per le sostanze classificate di cui al decreto legislativo n. 258 del 12 Aprile 1996 (G.U. 112 del 15/05/1996) che riguarda il recepimento della direttiva 92/109/CEE relativa alla fabbricazione e all’immissione in commercio di talune sostanze impiegate nella fabbricazione illecita di sostanze stupefacenti e psicotrope. Tale allegato è presente nel Testo aggiornato del DPR 309/90 (G.U. n.62 del 15/03/06). L’efedrina, la pseudoefedrina e la metilefedrina sono inserite nella lista dei farmaci, delle sostanze biologicamente o farmacologicamente attive di cui all’articolo 1 della legge n. 376/00: “Disciplina della tutela sanitaria delle attività sportive e della lotta contro il doping” pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 294 del 18 dicembre 2000. Tale lista è stata approvata con Decreto Ministeriale del 15 ottobre 2002 e pubblicata nella Gazzetta Ufficiale n. 278 del 27 novembre 2002.

La regolamentazione di tale sostanza è tuttavia disputa di controversie nonostante evidenze scientifiche mostrino pesanti effetti collaterali a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale. Pertanto a causa delle reazioni avverse è possibile asserire che i preparati “erboristici” a base di efedrina possono risultare particolarmente pericolosi in relazione alla possibilità che una sensibilizzazione “non grave” (legata alla suscettibilità individuale nei confronti dell’efedrina) si trasformi, compatibilmente con le condizioni generali del soggetto e con eventuali patologie preesistenti, in patologie più importanti, con esito talvolta fatale⁽⁷⁾.

Recentemente la Food and Drug Administration (FDA), ha affermato che gli integratori contenenti efedrina comportano rischi per la salute a breve e lungo termine. Per tale motivo, la medesima FDA ha deciso di proibire tutti i prodotti che contengano dei derivati dell’efedrina^(8,9).

Inoltre tale sostanza risulta inserita nella lista delle sostanze proibite pubblicata dalla WADA (World Antidoping Agency). Un campione di urine viene giudicato positivo ad un controllo antidoping quando presenta una concentrazione di efedrina e metilefedrina pari o superiore a 10 µg/ml⁽¹⁰⁾.

Proprietà farmaco-tossicologiche

Le proprietà farmacologiche dell’*Ephedra* sono dovute alla presenza di efedrina, pseudoefedrina ed altri alcaloidi strutturalmente correlati. L’efedrina e la pseudoefedrina sono agenti simpaticomimetici dotati di attività agonista, sia diretta che indiretta, nei confronti dei recettori α e β -adrenergici e stimolanti il sistema nervoso centrale^(11,12).

L’efedrina può essere assunta per via inalatoria (i sali di efedrina sono usati come decongestionanti nasali) e viene assorbita bene attraverso la cute sotto forma di unguento. Gocce di efedrina alla concentrazione di 0.1% applicate agli occhi sono efficaci per il trattamento della congiuntivite allergica. Quando l’efedrina era somministrata per via orale, per i suoi effetti broncodilatatori e decongestionanti, la dose media era di 25-50 mg/kg/die da ripetere se necessario ogni 3-4 ore, con il limite totale quotidiano di 150 mg. La dose pediatrica è di 2-3 mg/kg/die di peso corporeo o 100 mg/m²/die di superficie corporea, suddivise in 4-6 dosi⁽⁸⁾. In caso di somministrazione parenterale, era consigliata la minima dose efficace (12,5-25 mg).

Dopo somministrazione orale l'efedrina viene rapidamente e completamente assorbita a livello intestinale. Una volta assorbito, il composto, che presenta un elevato volume di distribuzione, raggiunge il picco plasmatico dopo un'ora dall'assunzione. L'emivita plasmatica della sostanza varia da 3 a 6 ore a seconda del pH urinario ma i suoi effetti farmacologici perdurano per circa 1 ora. L'efedrina ed i composti ad essa correlati sono lipofili e possono attraversare la barriera emato-encefalica.

Solo una piccola parte di efedrina viene metabolizzata ad opera del fegato; le principali reazioni che la sostanza subisce sono N-demetilazione (8-20%) e deaminazione (4-13%). La maggior quota di efedrina (circa il 53-74%) viene invece escreta in forma immodificata con le urine. L'escrezione urinaria, per la presenza di un amino gruppo ionizzabile, viene favorita dal pH acido delle urine^(4,5,13).

A livello centrale l'efedrina esercita un potente effetto stimolante; ha trovato impiego come ingrediente ad azione anoressizzante contenuto in prodotti dimagranti e per il trattamento della narcolessia e degli stati depressivi⁽⁴⁾.

A livello cardiovascolare determina incremento della forza di contrazione del cuore, aumento dell'output cardiaco e vaso-costrizione periferica con un conseguente aumento sia della pressione sistolica che della diastolica⁽¹⁴⁾.

L'alcaloide, stimolando i recettori adrenergici, induce rilassamento della muscolatura liscia bronchiale, riduzione del tono e della motilità intestinale, rilassamento della parete vescicale e riduzione del tono della muscolatura dell'utero.

È stato dimostrato che l'efedrina e la pseudoefedrina posseggono effetti anti-infiammatori nei confronti dell'edema indotto da carragenina nel topo⁽¹⁵⁾. Inoltre, l'estratto crudo di *Ephedra sinica*, ha mostrato *in vitro* la capacità di inibire la via classica di attivazione del complemento⁽¹⁶⁾.

Sempre *in vitro*, sono stati osservati un effetto antibatterico nei confronti dello *Staphylococcus aureus*⁽¹⁷⁾, un effetto citotossico nei confronti dell'epatoblastoma HepG2 e del neuroblastoma Neuro-2a⁽¹⁸⁾, un blando effetto epatoprotettivo nei confronti della citotossicità indotta dal tetracloruro di carbonio⁽¹⁹⁾.

Tossicità

La DL50 dell'*Ephedra sinica* e dell'efedrina è rispettivamente 5,4 g/kg e 64,9 mg/kg. L'efedrina rappresenta circa il 50-85% della frazione alcaloidea totale presente nell'*Ephedra sinica*, gli altri principi attivi della pianta (per es. la pseudoefedrina) risultano essere meno attivi rispetto all'efedrina ed, inoltre, l'assorbimento dell'efedrina presente negli estratti di *Ephedra sinica*, trovandosi all'interno della matrice vegetale della pianta, è minore rispetto a quello della sostanza pura. Queste osservazioni suggerirebbero una minore tossicità dell'estratto di *Ephedra sinica* rispetto a quella dell'efedrina^(20,21). Alcuni autori sostengono che il potenziale neurotossico degli estratti di *Ephedra sinica* è maggiore rispetto a quello dell'efedrina sintetica, in virtù dell'effetto sinergico esercitato dalla frazione alcaloidea dell'estratto o per la presenza nella pianta di altri principi attivi non ancora identificati^(18,20,21).

È stato dimostrato che l'assunzione di integratori alimentari a base di *Ephedra sinica* e caffeina incrementa la pressione arteriosa. In particolare è stato osservato che l'assunzione di una singola dose orale di un'associazione contenente efedrina e caffeina (rispettivamente 20 mg e 200 mg) causa un incremento della pressione sistolica pari a 14 mm di Hg e della pressione diastolica pari a 6 mm di Hg⁽²⁾.

In un altro studio condotto contro placebo su soggetti sani, sono state studiate le variazioni pressorie in seguito alla somministrazione orale di efedrina (0,1 mg/kg), caffeina (4 mg/kg) e delle due sostanze associate. Per la caffeina è stato osservato, rispetto al placebo, un incremento della pressione arteriosa compreso tra 3 e 6 mm di Hg, per l'efedrina l'incremento pressorio è risultato pari a 12 mm di Hg, infine l'associazione delle due sostanze ha determinato un aumento della pressione, rispetto al placebo, pari a 15 mm di Hg^(22,23).

Dati relativi alla tossicità acuta dell'efedrina

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg⁽²⁴⁾

Nel topo - DL50 dopo somministrazione intraperitoneale: 350 mg/kg

Nel topo - DL50 dopo somministrazione endovenosa: 74 mg/kg

Dati relativi alla tossicità acuta della pseudoefedrina

Nell'uomo - DLo: 9 mg/kg, TDL 64 mg/kg⁽²⁵⁾

Dati relativi alla tossicità acuta della norefedrina

Nel bambino - TDLo: 0,938 mg/kg

Nel neonato - TDLo: 1,25 mg/kg

Nell'uomo - TDLo: 9 mg/kg

Effetti avversi

I più comuni effetti avversi centrali associati all'uso di efedrina sono: tremori, stati di ansia e di confusione, irrequietezza, insonnia e stati psicotici; in seguito ad overdose possono manifestarsi psicosi paranoiche e allucinazioni⁽¹¹⁾.

A livello cardiovascolare l'efedrina può indurre ipertensione arteriosa, vasocostrizione, tachicardia, palpitazioni, ischemia del miocardio e arresto cardiaco⁽²⁶⁾ e predisporre all'insorgenza di ictus ischemico o emorragico⁽²⁷⁾. In letteratura viene riportato il caso di una donna di 35 anni affetta da broncospasmo che ha manifestato una cardiomiopatia in seguito all'uso cronico di dosi elevate di efedrina⁽²⁸⁾.

In seguito ad assunzioni ripetute di efedrina si può sviluppare tolleranza (riduzione dell'efficacia fino alla perdita dell'effetto). L'overdose si manifesta con nausea e vomito cui seguono cefalea, agitazione, stati di ansia, tremori, tachicardia e ipertensione. L'eccessivo incremento della pressione arteriosa può portare ad emorragia cerebrale e ad infarto del miocardio. In seguito ad aritmie ventricolari si può avere arresto cardiaco e morte.

L'efedrina è controindicata nei casi di ipertensione, ipertiroidismo, feocromocitoma e glaucoma acuto ad angolo chiuso. La sua assunzione dovrebbe essere effettuata con cautela dai pazienti affetti da ipertrofia prostatica o da insufficienza renale^(2,4,29,30).

Una metanalisi che ha valutato studi clinici sugli effetti di preparati a base di *Ephedra sinica* o di efedrina, utilizzati a scopo dimagrante o per migliorare le prestazioni atletiche, ha dimostrato che l'uso di *Ephedra sinica* o di efedrina in associazione a caffeina aumenta il rischio di aritmie cardiache e di disturbi gastrointestinali, psichiatrici e del sistema nervoso autonomo⁽³¹⁾.

Per quanto riguarda le manifestazioni di eventi avversi occorsi a seguito dell'assunzione di integratori alimentari a base di *Ephedra sinica*, ricordiamo che nel 1998, negli Stati Uniti sono stati segnalati più di 800 casi di effetti collaterali, rappresentati da psicosi, attacchi cardiaci e ictus⁽¹⁸⁾. Sempre nel 1998 sono giunte alla FDA circa 16.000 segnalazioni di reazioni avverse da farmaci provenienti dal database della Metabolife International, uno tra i maggiori distributori di integratori dietetici a base di *Ephedra sinica* presente sul mercato nordamericano. Il database della Metabolife conteneva circa 2000 segnalazioni di eventi avversi manifestatisi dopo assunzione di integratori a base di *Ephedra sinica*. Tra le segnalazioni riportate vi erano tra l'altro: 3 casi di decesso, 20 casi di attacco cardiaco, 24 casi di ictus, 465 episodi di dolore toracico e 966 casi di disturbi del ritmo cardiaco. Sono stati riportati anche 46 casi di sindromi psichiatriche che hanno richiesto ospedalizzazione e 82 casi in cui è risultato necessario un intervento medico d'urgenza. Il report della Metabolife ha inoltre evidenziato che il 96% delle reazioni avverse da farmaci gravi (ictus, attacco cardiaco ecc.) si era manifestato alle dosi terapeutiche. Nei casi in cui è stato possibile risalire all'età delle persone che avevano manifestato reazioni avverse è emerso che il 50% dei consumatori non aveva più di 35 anni e che la maggior parte di essi aveva goduto sino a quel momento di buona salute⁽³¹⁾.

In letteratura è stato riportato un caso di colite ischemica con dolore addominale associato a diarrea sanguinolenta in un uomo di 40 anni, probabilmente legato all'assunzione di Ma huang⁽³²⁾.

Interazioni farmacologiche

L'efedrina può interagire con gli inibitori delle monoamminoossidasi (MAO) causando un incremento dei livelli di noradrenalina con conseguente aumento del tono simpatico. In seguito a questa interazione si possono manifestare sintomi quali cefalea, febbre, aritmie e crisi ipertensive. Pertanto l'efedrina non dovrebbe essere assunta da pazienti in trattamento con inibitori delle MAO o da pazienti che hanno sospeso il trattamento con tali farmaci da meno di 14 giorni^(33,34).

L'efedrina può ridurre l'efficacia farmacologica dei farmaci antipertensivi⁽³⁵⁾; associata alla clonidina può causare incremento dei livelli di noradrenalina ed innalzamento della pressione arteriosa⁽³⁶⁾.

Se associata ai farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS), può favorire l'insorgenza di lesioni a carico della mucosa gastrica⁽³⁷⁾. Inoltre la sostanza può incrementare il metabolismo dei corticosteroidi riducendone i livelli plasmatici.

I pazienti asmatici in trattamento con tali farmaci dovrebbero quindi evitare l'assunzione di prodotti a base di *Ephedra sinica*⁽³⁸⁾. L'escrezione urinaria dell'efedrina è pH-dipendente. I farmaci di seguito elencati sono in grado di alcalinizzare le urine e di conseguenza rallentare l'eliminazione dell'efedrina⁽³⁹⁾:

- Acetazolamide
- Cloruro di ammonio
- Antiacidi
- Bicarbonato di sodio

Un maggiore rischio di eventi avversi di tipo cardiovascolare (ipertensione, tachicardia o aritmie cardiache) è stato osservato dopo somministrazione concomitante di efedrina e dei seguenti farmaci:

- Digossina⁽³⁴⁾
- Ciclopropano⁽⁴⁰⁾
- Fenilpropanolamina⁽⁴¹⁾
- Pseudoefedrina

La reserpina, causando deplezione di noradrenalina, può ridurre l'efficacia dell'efedrina⁽⁴²⁾. La teofillina può causare una maggiore incidenza degli effetti avversi centrali e gastrointestinali (irrequietezza, insonnia e nausea) che si manifestano in seguito alla somministrazione di efedrina⁽⁴³⁾.

Infine va presa in considerazione l'associazione tra efedrina e caffeina. Quest'ultima infatti può potenziare gli effetti simpaticomimetici dell'efedrina e causare tachicardia, ipertensione, ictus e aritmie cardiache. L'uso concomitante di queste due sostanze dovrebbe essere pertanto evitato⁽²⁷⁾.

Effetti in gravidanza

L'efedrina è in grado di passare nel latte materno e di attraversare la placenta. L'ingestione della sostanza durante la gravidanza può causare nel feto iperattività, irritabilità e tachicardia. Per tali ragioni la FDA ha assegnato i prodotti a base di *Ephedra sinica* alla categoria 2c: da non usare in gravidanza e/o durante l'allattamento⁽⁴⁴⁾.

Determinazioni Analitiche

Sono descritte in letteratura scientifica metodologie per l'analisi dei principi attivi dell'*Ephedra sinica* sia nel plasma⁽⁴⁵⁾ che negli integratori alimentari⁽⁴⁶⁾. La metodologia impiegata per l'analisi dei principi attivi dell'*Ephedra sinica* negli integratori alimentari prevede l'utilizzo di un gas cromatografo associato ad uno spettrometro di massa⁽⁴⁶⁾.

La metodica di seguito riportata è uno schema sintetico utile al ricercatore per organizzare le analisi. Si consiglia di fare riferimento al testo originale.

Analisi per la determinazione della efedrina, norefedrina, norpseudoefedrina, pseudoefedrina, metilefedrina, metilpseudoefedrina nel plasma

(tratto da: BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. J Mass Spectrom. 2007; 42: 150-60)⁽⁴⁵⁾.

L'analisi viene eseguita su campioni di plasma mediante un cromatografo liquido accoppiato ad uno spettrometro di massa tandem (LC-MS/MS).

Estrazione del campione

1 ml di plasma viene diluito con 2 ml di una soluzione acquosa 5 mM di formiato d'ammonio (portato a pH 3 con acido formico). Dopo aver centrifugato per 3 minuti a 1000 g, si preleva il surnatante e si procede con una estrazione in fase

solida. Gli analiti sono eluiti mediante una soluzione di alcol metilico-ammoniaca (98:2 v/v) successivamente evaporata sotto flusso d'azoto a 56°C. Il residuo viene ripreso con 100 µl di formiato d'ammonio 5 mM a pH 3 e 5 µl sono iniettati nella strumentazione.

Condizioni strumentali

Colonna cromatografica: Zorbax SCX (150 x 2,1 mm x 2,1 µm)

Fase mobile A: formiato d'ammonio 5 mM (pH 3)

Fase mobile B: acetonitrile

Modalità di separazione: gradiente (fase mobile B: 5% tra 0-7 minuti; dal 5 al 30% tra 7,01-10,0 minuti; mantenuto al 30% tra 10,01-11,0 minuti; dal 30 al 5% tra 11,01-17,0 minuti)

Flusso: 1,5 ml/min

Rivelatore: spettrometro di massa con interfaccia elettrospray in modalità positiva

Temperatura della sorgente: 630°C

Voltaggio del capillare: 5500 V

Energia di collisione: 27 eV

Tempi di ritenzione delle sostanze ricercate

Norefedrina (NE): 3,02 minuti

Norpseudoefedrina (NPE): 3,33 minuti

Efedrina (EP): 4,55 minuti

Pseudoefedrina (PEP): 5,22 minuti

Metilefedrina (ME): 7,48 minuti

Metilpseudoefedrina (MPE): 8,90 minuti

Frammenti caratteristici delle sostanze ricercate

Norefedrina (NE): m/z 152 → 117, 115

Norpseudoefedrina (NPE): m/z 152 → 117, 115

Efedrina (EP): m/z 166 → 117, 91

Pseudoefedrina (PEP): m/z 166 → 133, 91

Metilefedrina (ME): m/z 180 → 147, 117

Metilpseudoefedrina (MPE): m/z 180 → 147, 91

Standard

Gli standard di NE, NPE, EP, PEP, ME e MPE utilizzati nelle analisi si possono acquistare presso la Fluka (Neu-Ulm, Germania).

Curva di calibrazione

Le soluzioni madre di ciascun principio attivo sono state preparate ad una concentrazione di 1 mg/ml utilizzando come solvente la fase mobile A. Le soluzioni di lavoro (0,001, 0,01 e 0,1 mg/ml) di ciascun analita sono state preparate mediante diluizione della rispettiva soluzione madre. Gli standard di calibrazione (range di concentrazioni 10 - 1000 ng/ml) vengono preparati quotidianamente aggiungendo le soluzioni di lavoro a concentrazione nota a campioni plasma di controllo.

Risultati

In Tabella 1 vengono riportate le concentrazioni plasmatiche di NE, NPE, EP, PEP, ME e MPE dopo la somministrazione a volontari sani di un estratto acquoso di prodotti a base di *Herba Ephedra* e farmaci contro le malattie da raffreddamento contenenti PEP ed EP.

Tabella 1. Concentrazioni plasmatiche (ng/ml) di norefedrina (NE), norpseudofedrina (NPE), efedrina (EP), pseudofedrina (PEP), metilefedrina (ME) e metilpseudofedrina (MPE) dopo la somministrazioni di prodotti a base di *Herba Ephedra* e farmaci contro le malattie da raffreddamento⁽⁴⁵⁾

Campione	NE	NPE	EP	PEP	ME	MPE
<i>Herba Ephedra</i>	< LLOQ	14,9	20,0	16,0	< LLOQ	n.d.
<i>Herba Ephedra</i>	< LLOQ	20,3	25,5	15,8	< LLOQ	< LLOQ
Pseudofedrina (30 mg)	n.d.	n.d.	n.d.	106,7	n.d.	n.d.
Pseudofedrina (30 mg)	n.d.	n.d.	n.d.	114,1	n.d.	n.d.
Efedrina (6,2 mg)	n.d.	n.d.	21,5	n.d.	n.d.	n.d.
Efedrina (6,2 mg)	n.d.	n.d.	21,6	n.d.	n.d.	n.d.

< LLOQ = limite inferiore di quantificazione (10 ng/ml); n.d.: non determinato

Bibliografia

1. ABOURASHED EA, EL-ALFY A, KHAN IA, WALKER L. Ephedra in perspective - a current review. *Phytother Res.* 2003; 17: 703-712.
2. HALLER CA, JACOB P 3rd, BENOWITZ NL. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin Pharmacol Ther.* 2002; 71: 421-432.
3. GIOFIL–Banca Dati Sanitaria Farmaceutica.
4. <http://ssn.giofil.it/protected/ite/LTUPHTHG.htm>
5. GOODMAN AND GILMAN'S - The pharmacological basis of therapeutics. McGraw-Hill Medical Publishing Division. Tenth Edition 2001: pp. 237-238.
6. L'elenco delle piante e degli estratti vegetali non ammessi negli integratori alimentari è reperibile dal sito <http://www.salute.gov.it>
7. ANDRAWS R, CHAWLA P, BROWN D. Cardiovascular effects of Ephedra alkaloids: a comprehensive review. *Progress Car Dis.* 2005; 47: 217-225.
8. DI CANDIA D, TIRELLI P. Valutazione di carattere tossicologico sull'utilizzo di efedrina negli integratori alimentari. *Boll Farmacodip Alcolismo.* 2003; 26: 13-15.
9. FOOD AND DRUG ADMINISTRATION - Final rule declaring dietary supplements containing ephedrine alkaloids adulterated because they present an unreasonable risk. *Federal Register* - February 11 - 2004; 69.
10. <http://www.wada-ama.org/>
11. MARTINDALE. The Complete Drug Reference, 32nd edn. (Parfitt K, ed.). London: The Pharmaceutical Press, 1999.
12. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO Monographs on Selected Medicinal Plants, vol 1. Geneva: World Health Organization, 1999.
13. SEVER PS, DRING LG, WILLIAMS RT. The metabolism of (-)-ephedrine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1975; 9: 193-198.
14. MCEVOY GK (ed): AHFS Drug Information 1999. American Society of Health System Pharmacists, Bethesda, MD; 1999.
15. KASAHARA Y, HIKINO H, TSURUFUJI S, WATANABE M, OHUCHI K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med.* 1985; 51: 325-331.
16. LING M, PIDDLESSEN SJ, MORGAN PB. A component of the medicinal herb ephedra blocks activation in the classical and alternative pathways of complement. *Clin Exp Immunol.* 1995; 102: 582-588.
17. CHANG HM, But PP-H, eds. *Pharmacology and Applications of Chinese Materia Medica*, vol 2. Singapore: World Scientific Publishing, 1987: 1119-1124.
18. LEE MK, CHENG BW, CHE CT, HSIEH DP. Cytotoxicity assessment of Ma-huang (Ephedra) under different conditions of preparation. *Toxicol Sci.* 2000; 56: 424-430.
19. LEE JW, CHOI JH, KANG SM. Screening of medicinal plants having hepatoprotective activity effect with primary cultured hepatocytes intoxicated using carbon tetrachloride cytotoxicity. *Kor J Pharmacogn.* 1992; 23: 268-275.
20. GURLEY BJ, GARDNER SF, WHITE LM, WANG PL. Ephedrine pharmacokinetics after the ingestion of nutritional supplements containing *Ephedra sinica* (ma huang). *Ther Drug Monit.* 1998; 20: 439-445.
21. WHITE LM, GARDNER SF, GURLEY BJ, MARX MA, WANG PL, ESTES M. Pharmacokinetics and cardiovascular effects of ma-huang (*Ephedra sinica*) in normotensive adults. *J Clin Pharmacol.* 1997; 37: 116-122.
22. JACOBS I, PASTERNAK H, BELL DG. Effects of ephedrine, caffeine, and their combination on muscular endurance. *Med Sci Sports Exerc.* 2003; 35: 987-994.
23. BERLIN I, WAROT D, AYMARD G, ACQUAVIVA E, LEGRAND M, LABARTHE B, PEYRON I, DIQUET B, LECHAT P. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of single nasal (5 mg and 10 mg) and oral (50 mg) doses of ephedrine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol.* 2001; 57: 447-455.

24. ARENA JM, SPRIGFIELD IL, THOMAS CC. Poisoning: toxicology, symptoms, treatments. 2nd ed. 1970; 2: p. 73.
25. BURKHART KK. Intravenous propranolol reverses hypertension after sympathomimetic overdose: two case reports. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1992; 30: 109-114.
26. PENTEL P. Toxicity of over-the-counter stimulants. *JAMA.* 1984; 252: 1898-1903.
27. HALLER CA, BENOWITZ NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1833-1838.
28. VAN MIEGHEM W, STEVENS E, COSEMANS J. Ephedrine-induced cardiopathy. *Br Med J.* 1978; 1: 816.
29. HALLER CA, JACOB P, BENOWITZ NL. Short-term metabolic and hemodynamic effects of ephedra and guarana combinations. *Clin Pharmacol Ther.* 2005; 77: 560-571.
30. <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/f?./temp/~mYqZaZ:1>
31. SHEKELLE PG, HARDY ML, MORTON SC, MAGLIONE M, MOJICA WA, SUTTROP MJ, RHODES SL, JUNGVIG L, GAGNE J. Efficacy and safety of ephedra and ephedrine for weight loss and athletic performance: a meta-analysis. *JAMA.* 2003; 289: 1537-1545.
32. SONG HJ, SHIM KN, RYU KH, KIM TH, JUNG SA, YOO K. A case of ischemic colitis associated with the herbal food supplement ma huang. *Yonsei Med J.* 2008 Jun 30;49(3):496-9. PubMed PMID: 18581601; PubMed Central PMCID: PMC2615353.
33. U.S. House of Representatives, Committee on Government Reform, Minority Staff Report, "Adverse Event Reports from Metabolife", 2002.
34. BLUMENTHAL M, BUSSE WR, GOLDBERG A, HALL T, RIGGINS CW, RISTER RS, EDS. KLEIN S, RISTER RS. *The Complete German Commission E Monographs – Therapeutic Guide to Herbal Medicines.* Boston: Integrative Medicine Communications; Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
35. ZAHN KA, LI RL, PURSELL RA. Cardiovascular toxicity after ingestion of "herbal ecstasy." *J Emerg Med.* 1999; 17: 289-291.
36. NISHIKAWA T, KIMURA T, TAGUCHI N, DOHI S. Oral clonidine preanesthetic medication augments the pressor responses to intravenous ephedrine in awake or anesthetized patients. *Anesthesiology.* 1991; 74: 705-710.
37. CHO S, HONG T, JIN GB, YOSHINO G, MIURA M, AIKAWA Y, YASUNO F, CYONG JC. The combination therapy of ephedra herb and loxoprofen caused gastric lesions in mice. *Am J Chin Med.* 2002; 30: 571-577.
38. BROOKS SM, SHOLITON LJ, WERK EE, ALTENAU P. The effects of ephedrine and theophylline on dexamethasone metabolism in bronchial asthma. *J Clin Pharmacol.* 1977; 17: 308-318.
39. BRATER DC, KAOJARERN S, BENET LZ, LIN ET, LOCKWOOD T, MORRIS RC, MCSHERRY EJ, MELMON KL. Renal excretion of pseudoephedrine. *Clin Pharmacol Ther.* 1980; 28: 690-694.
40. Product Information: Ephedrine sulfate injection USP. Abbott Hospital Products, North Chicago, IL; 1997.
41. ONUIGBO M, ALIKHAN M: Over-the-counter sympathomimetics: a risk factor for cardiac arrhythmias in pregnancy. *South Med J.* 1998; 91: 1153-1155.
42. HANSTEN PD, HORN JR. *Drug Interaction and Updates.* Malvern, Pa: Lea & Febiger; 1990.
43. BIERMAN CW, PIERSON WE, SHAPIRO GG. Exercise-induced asthma: pharmacological assessment of single drugs and drug combinations. *JAMA* 1975; 234: 295-298.
44. BERKOWITZ RL, COUSTAN DR, NOCHIZUKI TK. *Handbook for Prescribing Medications During Pregnancy.* Little, Brown and Co, Boston, MA; 1981.
45. BEYER J, PETERS FT, KRAEMER T, MAURER HH. Detection and validated quantification of nine herbal phenalkylamines and methcathinone in human blood plasma by LC-MS/MS with electrospray ionization. *J Mass Spectrom.* 2007; 42: 150-160.
46. MARCHEI E, PELLEGRINI M, PACIFICI R, ZUCCARO P, PICHINI S. A rapid and simple procedure for the determination of ephedrine alkaloids in dietary supplements by gas chromatography-mass spectrometry. *J Pharm Biomed Anal.* 2006; 41: 1633-1641.