

# Рефезин® в пулмологичната практика

Доц. Пенка Переновска

Клиника по детски болести, УМБАЛ „Александровска“, София

Кашлицата и експекторацията са симптоми с важно диагностично значение в пулмологията. **Кашлицата** е мощен **физиологичен механизъм** за очистване на дихателните пътища от чужди материали и излишни секрети. Тя е рефлекторен отговор в резултат на раздразване на определени рецептори в лигавицата на дихателните пътища. Към специфичните дразнители се отнасят аспирирани чужди тела, вдишани частици прах или химически вещества, оток, хиперсекреция, възпалителна реакция, възникнала в резултат на инфекциозен или алергичен процес.<sup>2</sup> Познаването на причините за появата на кашлицата и нейната характеристика определят и избора на терапевтичния подход. Клиничната практика изобилства с примери на неправилна преценка на характера на кашлицата и приложение на медикаменти, които не само че не са ефективни, но и в редица случаи влошават клиничния ход на заболяването. Експекторансите се използват от дълги години, въпреки че е имало значителен скептицизъм относно тяхната ефективност. Твърдяло се е, че „използването на експекторанси се основава главно на традицията и широко разпространената субективна клинична преценка, че те са ефективни“ (АМН, 1980). Експекторансът е препарат, който се дава с цел понижаване на вискозитетата на жилавия мукус или за да повиши секрецията на мукуса при суха, непродуктивна кашлица и изхвърлянето чрез кашличния рефлекс на материали от дихателните пътища.

Рефезин® е лекарствен продукт за перорална употреба, който съдържа 100 mg от лекарственото вещество Guaifenesin в 5 ml. Действа предимно като експекторанс, като разводнява бронхиалната секреция и прави кашлицата по-ефективна. Подобно лекарствено средство от guaiac tree се е използвало в миналото от индианците. Guaifenesin е одобрен от Food and Drug Administration (FDA) през 1952 г. Влиза в състава на лекарства като Guai-Aid, GuaiLife, Ethex 208, Humibid, Mucinex и Robitussin, както и в много други ОТС продукти. През 2002 г. гуаифенезин е регистриран от FDA като експекторанс и е разрешен за употреба. Преди това е бил включван в състава на други противокашлични препарати. Рефезин® сироп е регистриран в България като ОТС продукт.

Guaifenesin е екстракт от дървото Guaiacum officinale, разпространено във Флорида, Антилите, Гвиана и Колумбия. Неговият пълен механизъм на действие не е проучен достатъчно, но още от 16 век е използван в европейската медицина като аналептик. От много години е използван при белодробни заболявания като експекторанс (за потискане на кашлицата). Гуаифенезин принадлежи към групата на муколитиците и химически представлява 3(2-метоксифенокси) – 1–2-пропандиол. Други основни представители на тази група са бромхексин и АСС (ацетилцистеин). Гуаифенезин се характеризира с пълна и бърза резорбция от гастроинтестиналния тракт. При приемане на еднична доза от 600 mg серумната концентрация след 15 минути достига 1,4 mg/l. При еднократна доза от 600 mg максималната плазмена концентрация от 1,4 mg/l се достига 15 min след приема. Плазменият му полуживот е 1 h (PDR 1997; p 1605). Метаболизмът на медикамента се осъществява в бъбреците. Чрез оксидация той бързо се метаболизира, като основният метаболит е β-(2-метоксифенокси)-млечната киселина. Метаболитът на препарата се открива в кръвта, урината, жлъчката, corpus vitreum, цереброспиналната течност и гастроинтестиналния тракт (Heather Wageman et al.). Екскрецията се осъществява през бъбреците, откъдето става и отделянето на неговите метаболити. Времето на елиминационен полуживот на лекарството е около 6 часа. В терапевтични дози гуаифенезин се използва като експекторанс и в комбинация с антихистаминови препарати, антитусиви, ефедрин, деконгестиви. Ефектът се дължи на подобряване на бронхиалния дренаж посредством намаляване на обема на храчките и понижаване на техния вискозитет, което води до ефективна кашлица.

Guaifenesin вероятно оказва и централно действие срещу кашличния рефлекс. Притежава аналептичен ефект, свързан с релаксиращо скелетните мускули действие. Неврологичните ефекти на Guaifenesin's са известни от 40-те години на ХХ в. и се използват във ветеринарната медицина за анестезия (Peter V. Discipinigitis et al.). Гуаифенезин би могъл да се използва за облекчаване на симптомите при фибромиалгия, при липса на ефект от лече-

нието с груги медикаменти. Вероятно потиска и тромбоцитната агрегация. Оперните изпълнители понякога прибавят до Guaifenesin като „чудното лекарство“, за да повишат вторичната мукозна секреция на респираторната система. Установен е и благоприятен ефект при дисменорични оплаквания. Има публикации, че е ефективен при простатити, доброкачествена простатна хипертрофия, простатни абсцеси. В европейските страни е използван и срещу констипация и гр. Препаратът действа благоприятно и при пациенти с хронични синусити, разводнявайки назалните секрети, като по този начин осигурява по-добър дренаж на секретите от носната кухина и околоносните синуси. Stephen F. Wawroze изследвал 22 болни с HIV и хронични риносинусити – мъже на възраст от 29 до 59 години. 12 от тях са лекувани с Guaifenesin, а останалите са били плацебо-група. Изключващи критерии са били: свръхчувствителност към препарата, алергичен ринит и остър синусит. Наблюдението е продължило 3 седмици. Болните са получавали 1200 mg Guaifenesin, 2 пъти дневно, или плацебо. Разликата между групите през третата седмица е статистически значима ( $P < 0.05$ ).

Изследването на ефекта на препарата при доброволци и при HIV-положителни пациенти с риносинусити показва, че медикаментът води до статистически значимо намаляване на конгестията на носните кухини и назалната секреция и осигурява ефективен мукоцилиарен транспорт (Stephen F. Wawroze, MD). Независимо от факта, че няма пряк противовъзпалителен ефект, Guaifenesin допринася за по-бързото излекуване на болните с инфекции на горните дихателни пътища, осигурявайки ефективен дренаж на дихателните пътища и засилване на кашличния рефлекс (Peter V. Dicpinigaitis et al.). Приложението му при пациенти с инфекции на горните дихателни пътища, ХОББ и астма не повлиява белодробната функция (FVC, FEV<sub>1</sub>). При сиропната форма лекарственото вещество е разтворено в глицерол и се характеризира с бърза и пълна стомашно-чревна резорбция. Няма данни за влияние на храната върху бионаличността му. При перорално приложение бионаличността му е 100%.

Като лекарствен препарат е показан при лечение на остри инфекции на горните дихателни пътища, но не се препоръчва при персистираща или хронична кашлица в следствие на тютюнопушене, бронхиална астма, ХОББ или когато кашлицата е придружена от обилна експекторация. Не се наблюдават ефекти върху сърдечно-съдовата система, хемопоезата и чернодробната функция.

Guaifenesin може да се приема самостоятелно, както и в състава на комбинирани лекарствени продукти с ефедрин, псевдоефедрин, парацетамол, кофеин, при възпалителни процеси на дихателните пътища.

Проведено е клинично проучване на антитусивния ефект на сиропните форми на три медикамента, прилагани при пациенти с неусложнени инфекции на горните дихателни пътища и кашлица:

Сиропът гуайфенезин е съдържал 100 mg от препарата за 5 ml сироп.

Другата форма е съдържала 15 mg кодеин и 100 mg гуайфенезин в 5 ml.

Третият сироп е съдържал 30 mg декстрометорфан и 100 mg гуайфенезин в 5 ml.

При отчитане на резултатите е използван линейен регресивен анализ. Трите сиропа са били еднакво ефективни при облекчаване на симптомите на кашлицата. Следователно гуайфенезин може да бъде прилаган и самостоятелно при лечение на кашлицата.

### Терапевтични показания

Секретолитична терапия при остри и обострени хронични респираторни заболявания, свързани със затруднения в експекторацията. Рефезин сироп се прилага перорално. Референтният продукт е Robitussin®, на американската фирма Wyeth. Сиропа на много фирми с гуайфенезин са регистрирани в Европа, САЩ и Канада.

### Дозировка и начин на приложение

**Възрастни и деца над 12 години** – по 10–20 ml (200–400 mg) през 4–6 часа. Дневната доза да не надвишава 2,4 g за 24 часа.

**Деца от 6 до 12 години** – по 5–10 ml (100–200 mg) през 4–6 часа. Дневната доза да не надвишава 1,2 g за 24 часа.

**Деца от 3 до 6-годиши** – по 2,5–5 ml (50–100 mg) през 4–6 часа. Дневната доза да не надвишава 600 mg за 24 часа.

**Деца от 6 месеца до 3 години** – поради затруднение на точното дозиране на предлаганата лекарствена форма не се препоръчва употребата в тази възрастова група.

**Продължителност на лечението** – 3 дни. Ако симптомите не отзвучат, да се потърси лекарска помощ. Не са наблюдавани случаи на прегозиране. При приемане на високи дози е възможно да се получи главоболие, стомашно гразнене и диария.

При употреба на сиропа може да се получат фалшиво положителни резултати при определянето на катехоламини. Не оказва влияние върху способността за шофиране и работа с машини.

Приложението на Рефезин е противопоказано при наличието на свръхчувствителност към лекарството или някои от помощните вещества. Този лекарствен продукт съдържа 30 g сорбитол. Неподходящ е при хора с вродена непоносимост към фруктоза, малабсорбция на глюкоза/галактоза или захароза/изомалтоза. Употребата на препарата при деца под 2-годишна възраст да се извърш-

ва само по изрично лекарско предписание. Въпреки че няма тератогенен или мутагенен ефект, не се препоръчва приемането на гуаифенезин по време на бременност и кърмене. Няма проведени изследвания върху хора, необходими за сигурно доказване на безопасната употреба по време на бременност и кърмене.

При по-продължително лечение с Рефезин е необходимо да се следи за поява на бъбречна калкулоза. През 1999 г. Assinus et al. публикуват съобщение за появата на бъбречна калкулоза у пациенти, приемащи от 50 до 100 таблетки дневно (всяка таблетка е съдържала по 200 mg от препарата). Chris Whelan и Bradley F. Schwartz също съобщават за единичен случай на нефролитиаза у 22-годишен мъж, приемал по 6 до 12 таблетки, съдържащи по 200 mg гуаифенезин и 12,5 mg ефедрин дневно. В състава на камъните е намерен метаболит на гуаифенезин.

Съществуват ограничени данни за значими лекарствени взаимодействия. Не се препоръчва едновременното прилагане с лекарствени продукти, потискащи кашлицата, и с антиагреганти от групата на MAO-инхибиторите. Да се използва с

повишено внимание при едновременно прилагане с назални деконгестанти от типа на фенилпропаноламина при пациенти с хипертония, периферни съдови заболявания, глаукома и гуабет.

Гуаифенезин се понася добре и има добър профил на безопасност. Сиропът съдържа като помощни вещества метил- и пропил-парахидроксибензоат, които, макар и рядко, могат да причинят реакции на свръхчувствителност от бърз тип (уртикария или бронхоспазъм). По време на лечението с гуаифенезин е възможно да се наблюдават и следните нежелани лекарствени реакции: главоболие, сънливост, болки в корема, гагене, повръщане, диария.

#### Литература

- Bernnett S; Hoffmen N; Monga M. Ephedrine- and guaifenesin-induced Nephrolithiasis. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*; Dec 2004; vol.10 Issue 6; p. 967, 3p.
- Burgi H. Changes in fibre system and viscosity of the sputum of bronchitis during treatment with bromhexine and guaifenesin (guaiaicol glyceryl ether).
- Croubon-Minibane M; Clinical trial examining effectiveness of three cough syrups, Petitti D et al. *JABFP* March-April 1993; vol.6; No.2.
- Demibras S, Reyderman L., Stavchansky S. Bioavailability of dextrometorphan (as dextrophan) from sustained release formulations in the presence of guaifenesin in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1998 nov; vol.19 (78), p. 541-5.
- Devin J. Fibromyalgia Online-NFA Newsletter; vol.3; No.20; nov 26; 2003.
- Dicpinigaitis P; Gayle Y. Effect of guaifenesin on cough reflex sensitivity. *CHEST*/124/6/Dec 2003; p. 2178-2181.
- Houtmeyers E; Gosselink R; Gayan-Ramirez G; Decramer M. Effects of drugs on mucus clearance. *Eur Respir J* 1999; 14; 452-467.
- Huott MA, Storrow AB. A survey of adolescents' knowledge regarding toxicity of over-the-counter medications. *Acad Emerg Med* 1997 Mar; vol. 4(3), p. 214-8.
- Marseden J; Strickland Ch; Clements T. Guaifenesin as a treatment for primary dysmenorrhea. *JABFP* July-August 2004; vol.17; No.4.
- Matheson CE; Murophy JE; Gibson SH; Moffitt S. The effect of acute guaifenesin administration on serum uric acid. *Drug Intell Clin Pharm* 1982 Apr; vol.16(4); p. 332-4.
- Pade V; Aluri J; Manning L; Stavchansky S. Bioavailability of pseudoephedrine from controlled release formulations in the presence of guaifenesin in human volunteers. *Biopharm Drug Dispos* 1995 Jul; vol.16(5); p. 381-91.
- Pickens Cl; Milliron AR;Fussner AL; Dversdall BC; Langenstroer P; Ferguson S; Fu X; Schmitz FJ; Poole EC. Abuse of guaifenesin-containing medications generates an excess of a carboxylate salt of beta-(2-methoxyphenoxy)-lactic acid, a guaifenesin metabolite, and results in urolithiasis. *Urology* 1999 Jul; vol.54(1); p. 23-7.
- Rosen E; Calhoun K. Alteratuions of nasal mucociliary clearance in assiciation with HIV infection and the effect of guaifenesin therapy. *The Laryngoscope* 115, Jan 2005; p. 27-30.
- Thomas J. Guaiphenesin – An old drug now found to be effective, *The Australian journal of Pharmacy*; vol. 71; Feb 1990
- Wawrose S; Tami T; Amoils Ph. The role of guaifenesin in the treatment of sinonasal disease in patients infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV). *The Laryngoscope* 102; Nov 1992; pp.1225-8.
- Whelan C; Schwartz BF. Bilateral guaifenesin ureteral calculi. *Urology*; Jan 2004, vol.63 Issue 1, p. 175, 2 p.
- Wogoman H., Steinberg M., Jenkins AJ. Acute intoxication with guaifenesin, diphenhydramine, and chlorphenilamine. *Am J Forensic Med Pathol* 1999 Jun; vol.20(2), p. 199-202.

Чувам ясно, че използвам РЕФЕЗИН®

**REFESIN®**

ПРИ ВЛАЖНА КАШЛИЦА

sopharma®  
PHARMACEUTICALS

РЕФЕЗИН®  
100 mg/5 ml  
сироп  
гуаифенезин