



Становище

на Центъра за оценка на риска по хранителната верига относно оценка на риска, свързан с влагането на 1,3-диметиламин, 1,5-диметилхексилламин, хигенамин, N-метилтирамин и екстракт от *Eria Jarensis* в хранителни добавки, предназначени за прием при спортни натоварвания или за намаляване на телесното тегло

Центърът за оценка на риска по хранителната верига (ЦОРХВ) изготви по искане на Българската агенция по безопасност на храните (БАБХ) становище относно оценката на риска, свързан с влагането на 1,3-диметиламин (DMAA), 1,5-диметилхексилламин (DMHA), хигенамин, N-метилтирамин и екстракт от *Eria Jarensis* в хранителни добавки, предназначени за прием при спортни натоварвания или за намаляване на телесното тегло.

Основните изводи са, че хранителните добавки, съдържащи посочените вещества, следва да се разглеждат като препарати, съдържащи активни вещества (стимуланти) и че въз основа на докладваните токсикологични данни не е възможно да се установят токсикологични референтни стойности за безопасен прием на цитираните вещества чрез добавките, които ги съдържат, както и че рискът за човешкото здраве от поява на неблагоприятни ефекти в резултат на прием на такива хранителни добавки, не може да бъде изключен.

В БАБХ са подадени сигнали за предлагане на пазара на хранителни добавки, предназначени за повишаване на силата и издръжливостта при спортни физически натоварвания, които съдържат в състава си веществата: 1,3-диметиламин (DMAA), 1,5-диметилхексилламин (DMHA), хигенамин, N-метилтирамин и екстракт от *Eria Jarensis*.

В тази връзка, БАБХ поиска от ЦОРХВ да изготви становище относно оценката на риска, свързан с влагането на посочените вещества в хранителни добавки, предназначени за повишаване на издръжливостта при спортни натоварвания или за намаляване на телесното тегло.

При изготвяне на становището на ЦОРХВ е направен преглед на достъпната научна литература, с цел да се установи следното относно посочените вещества:

- други известни наименования;
- фармакологични и токсикологични данни;
- изведени токсикологични референтни стойности за безопасен прием;
- статут на веществата в други държави.

DMAA и DMHA

DMAA и DMHA са алифатни амини. Синтезът на тези вещества е относително лесен и синтезираните продукти се използват широко. И двата алифатни амина се предлагат на пазара като естествени продукти, но няма научни доказателства за тези твърдения.

Други наименования, с които се предлагат на пазара:

DMAA	DMHA
2-amino-4-methylhexane	2-amino-6-methylheptane
1,3-dimethylpentylamine	2-amino-5-methylheptane
1,3-dimethylamylamine	6-methyl-2-heptanamine
Floradrene	6-methyl-2-heptylamine
Forthan	1,5-dimethylhexylamine
Forthane	2-aminoisoheptane
Geranamine	2-Isooctyl amine
Geranium extract	2-Metil-6-amino-eptano
Methylhexaneamine	6-Amino-2-methylheptane
4-methyl-2-hexaneamine	Octodrine
4-methyl-2-hexylamine	Amidrine

DMAA

Тривиалното наименование „Geranamine“ („Геранамин“) се отнася до масло от здравец, за което се твърди, че е естествен източник на DMAA. Но, направените задълбочени проучвания не могат да потвърдят наличието на DMAA в масло от здравец и дори предполагат, че това твърдение е нарочно създадено, за да се оправдае употребата на DMAA в хранителни добавки [1].

Фармакология

DMAA е индиректен симпатомиметик с вазоконстриктивни (съдосвиващи) свойства и сърдечно-съдови ефекти. Тези свойства са често срещани сред много други алифатни амини, поради което обикновено се наричат „пресорни амини“.

Единственото регистрирано лекарство, съдържащо DMAA, е използвано за инхалация. Фирмата Eli Lilly & Co патентова синтетичен DMAA като назален деконгестант под марката „Forthane“ с доза 0,6 mg/ml. Инхалационните дози от 0,6 mg или повече се считат за фармакотерапевтично ефективни съгласно патента [2]. Използването на DMAA като деконгестант спира около 1970 г. по неизвестни причини и в наши дни DMAA се използва като хранителна добавка.

Известно е, че DMAA не влияе само на бронходилатацията, но и на сърдечно-съдовата дейност и кръвното налягане. Отчитат се различни странични ефекти на DMAA като главоболие, проблеми с концентрацията и умствено/психично стимулиране.

Според становище [3] на Националния институт по общественото здраве и околна среда на Нидерландия (National Institute for Public Health and the Environment), веществото

DMAA трябва да се счита за фармакологично активно, когато се приема през устата в доза от 4 mg или по-голяма. При дози по-високи от 100 - 200 mg се очаква да се причинят сериозни нежелани здравни ефекти [1]. Лабораторни анализи на хранителни добавки са показали съдържание на DMAA от 25 - 65 mg на доза, като дори са откривани и нива от 285 mg [4].

Токсикология

Токсикологичните данни за DMAA са оскъдни. При интравенозно прилагане на DMAA на опитни животни са установени стойности за LD50 от 39,0 и 72,5 mg/kg при мишки и плъхове, съответно.

Няма проучвания върху животни, които да изследват дългосрочната/хронична токсичност, репродуктивната токсичност, както и генотоксичността на DMAA.

Поради ограничените научни данни за токсикологичните ефекти на DMAA при лабораторни животни и хора, не е възможно да се установи токсикологична референтна стойност за безопасен прием на веществото.

Статут в други държави

Поради свойствата си на стимулант, веществото DMAA е включен в списъка на забранените вещества на Световната анти-допингова агенция (World Anti-Doping Agency, WADA).

Във Великобритания (Агенцията за контрол на лекарствата и медицински изделия) и Ирландия (Агенцията по безопасност на храните), DMAA се третира като неразрешено лекарствено средство.

В Австралия, DMAA е включен в Списък на веществата, за които се смята, че представляват риск за човешкото здраве, когато се установи, че присъства като съставка в хранителни добавки за спортисти.

В Съединените щати, Ирландия, Великобритания, Швеция, Дания, Финландия, Австралия, Нова Зеландия и Канада, хранителни добавки, съдържащи DMAA, се изземват от пазара, тъй като „няма информация, която да доказва, че консумацията на DMAA е безопасна“, както и поради това, че „съществува значителен риск за здравето на консуматорите“. Потребителите се съветват да не приемат такива продукти.

DMHA

DMHA или октодрин е аналог на DMAA. Той е открит отскоро като съставка на хранителни добавки за спортисти.

Различни проучвания предполагат естествения произход на DMHA в *Aconitum kusnezoffii*, *Microcystis aeruginosa* (водорасли), *Kigelia africana* (колбасово дърво), *Biomphytum veldkampii* (малка палма), *Psetta texima* (калкан) и при неидентифициран вид морски скариди [5]. Нито едно от тези проучвания, обаче, не дава убедителни потвърждения относно това дали DMHA е естествен продукт.

Фармакология

DMHA е активната фармацевтична съставка в препарат, произведен от Smith, Kline & French Laboratories през 40-те години на XX век, за аерозолно лечение на бронхит и фарингит. Втори подобен продукт с DMHA е одобрен от Администрацията по храни и лекарства (FDA) на САЩ, но този продукт не достига до пазара по неизвестни причини [6].

В Европа, ДМНА се продава между 60-те и средата на 2000-те като активна съставка в три регистрирани лекарства (таблетки), под търговските наименования *Ambredin*, *Ordinal Retard* и *Ordinal Forte*. В тези таблетки са използвани различни дози ДМНА: *Ambredin* съдържа 8,2 mg, *Ordinal Retard* - 16,5 mg и *Ordinal Forte* - 33 mg. Октодринът се използва за лечение на хипотония. В днешно време, ДМНА се открива в хранителни добавки в количество до 72 mg на порция/доза.

Ефектите от прием на ДМНА са изследвани в множество проучвания върху хора и животни през миналия век. Изследванията при мишки и плъхове показват стимулиране на централната нервна система. По-едрите животни (зайци, котки и кучета) показват повишаване на кръвното налягане и сърдечния дебит след интраперитонеално приложение или вдишване на ДМНА [7-8].

Токсикология

При интравенозно прилагане на ДМНА хидрохлорид на опитни животни са установени стойности за LD50 от 90 mg/kg телесно тегло при мишки.

Няма проучвания върху животни, изследващи дългосрочната токсичност, репродуктивната токсичност, както и канцерогенността и генотоксичността на ДМНА.

Поради ограничените научни данни за токсикологичните ефекти на ДМНА при лабораторни животни и хора, не е възможно да се установи токсикологична референтна стойност за безопасен прием на веществото.

Проучвания при хора

Установено е, че при пероралното приложение, като фармацевтичен агент, на ДМНА хидрохлорид в дози от 4 mg/kg телесно тегло, диастолното кръвно налягане се повишава с 8-12 mmHg и систолното кръвно налягане - с 20-25 mmHg за 2-3 часа след приема. Съобщените странични ефекти включват болка в стомаха, сухота в устата, изразени пиломоторни ефекти, затопляне на кожата и изпотяване. Не са установени забележими ефекти при дози от 1 и 2 mg/kg телесно тегло [9].

Статут в други държави

Поради свойствата си на стимулант, веществото е включено в списъка на забранените вещества на Световната анти-допингова агенция (WADA).

В Австралия, от 1 октомври 2017 г., ДМНА е включен в Списък на веществата, за които се смята, че представляват риск за човешкото здраве, когато се установи, че присъства като съставка в хранителни добавки за спортисти.

Германия и Дания докладват в RASFF случаите на констатирани хранителни добавки, съдържащи ДМАА и неговите аналози ДМНА и ДМАЕ (диметиламиноетанол) и предприемат изтеглянето им от пазара. Когато добавката съдържа алифатен амин в комбинация с кофеин, синефрин и др., тя се определя като опасна храна съгласно член 14, параграф 1 във връзка с член 14, параграф 2, буква а) във връзка с член 14, параграф 4, букви а) и в) от Регламент (ЕО) № 178/2002¹, поради (1) наличието на активно (химично) вещество, което има фармакологичен ефект при прием на определена доза и (2) известното взаимодействие на алифатните амини с кофеина. Освен това, установените алифатни амини (ДМАА и неговите аналози ДМНА и ДМАЕ) във взетите проби се

¹ Регламент (ЕО) № 178/2002 на Европейския парламент и на Съвета от 28 януари 2002 година за установяване на общите принципи и изисквания на законодателството в областта на храните, за създаване на Европейски орган за безопасност на храните и за определяне на процедури относно безопасността на храните, *ОВ специално българско издание: глава 15 том 008 стр. 68 – 91.*

определят като нови храни, съгласно член 3, параграф 2, буква а) от Регламент (ЕС) 2015/2283².

Съгласно Регламент (ЕО) № 1223/2009³, октодринът (CAS № 543-82-8) е включен в Списък на веществата, забранени в козметични продукти (Приложение II към Регламента).

Взаимодействия на DMAA и DMHA с други вещества

Сърдечно-съдовите ефекти на алифатните амини - DMAA и DMHA - могат да причинят хипертонични кризи, когато се консумират заедно с продукти, които инхибират моноаминооксидазата (MAO). Кофеинът е известен слаб MAO-инхибитор и консумацията на кофеин заедно с алифатен амин може да ускори развитието на стимулиращите странични ефекти на алифатния амин при ниски дози [10].

Като цяло, се очаква повишаване на стимулиращите ефекти на DMAA и DMHA, когато се комбинират с други симпатомиметици и адренергични компоненти. Следва да се отбележи, че в много случаи хранителната добавка за спортисти съдържа няколко такива стимуланта.

Рискови групи от населението

Фармакологичните ефекти на DMAA и DMHA върху кръвното налягане и сърдечната честота прави хората, страдащи от сърдечно-съдови заболявания, лица със затлъстяване и спортисти, подлагащи се на тежки натоварвания, чувствителни към тези ефекти, т.е. поради вече повишеното им кръвно налягане или сърдечна честота, да са с повишен риск от неблагоприятни ефекти. Това обаче, противоречи на обстоятелството, че точно тези групи от населението са и целевите групи на хранителните добавки, съдържащи DMAA или DMHA.

ХИГЕНАМИН

Хигенаминът (наричан още норкоклаурин или деметилкоклаурин) е фармакологично активно вещество, открито в хранителните добавки, предназначени за отслабване и подобряване на ефективността (т.е. на спортните резултати). Хигенаминът се среща естествено (в растенията - самакитка, лотос, плата Ламарк (*Galium divaricatum*), свещен бамбук (*Nandina domestica*)), но може да бъде произведен и синтетично.

Фармакология

Хигенаминът е бета-1 и бета-2 рецепторен агонист, което означава, че той може да причини повишаване на сърдечната честота (хронотропен ефект) и по-силно свиване на сърцето (инотропен ефект), както и отпускане на гладката мускулатура на кръвоносните съдове. В допълнение, се смята, че хигенаминът действа като алфа-2 рецепторен антагонист и инхибира образуването на тромбоцитна агрегация, индуцирано от активиране на алфа-2 рецептора.

Проведени са редица клинични проучвания с хигенамин като потенциално лекарство за лечение на редица сърдечни заболявания, като неравномерен сърдечен

² Регламент (ЕС) 2015/2283 на Европейския парламент и на Съвета от 25 ноември 2015 година относно новите храни, за изменение на Регламент (ЕС) № 1169/2011 на Европейския парламент и на Съвета и за отмяна на Регламент (ЕО) № 258/97 на Европейския парламент и на Съвета и на Регламент (ЕО) № 1852/2001 на Комисията, *ОВ L 327, 11.12.2015 г., стр. 1-22.*

³ Регламент (ЕО) № 1223/2009 на Европейския парламент и на Съвета от 30 ноември 2009 г. относно козметичните продукти, *ОВ L 342, 22.12.2009г., стр. 59-209.*

ритъм. Използваните дози са между 2,5 и 5,0 mg на човек и се прилагат чрез интравенозна инфузия. Във всички проучвания се наблюдава повишаване на сърдечната честота, но ефектите върху кръвното налягане, както систолично, така и диастолично, са променливи (без ефект, намаляване или увеличаване). Съобщаваните странични ефекти включват задух, сърцебиене, световъртеж, главоболие и стягане в гърдите [11].

Токсикология

Няма подходящи данни от изследвания на животни, за да се установи токсикологична референтна стойност за безопасно ниво на експозиция на хигенамин. За остра токсичност, стойностите на LD50 за хигенамин при мишки са от 300 mg/kg телесно тегло и от 2000 mg/kg телесно тегло, определени при две различни проучвания през 2017 г. и 1997 г., съответно.

Хигенаминът има плазмен полуживот от 0,133 часа (или 8 минути), измерен при хора след интравенозно приложение от 22,5 µg/kg телесно тегло. След 30 минути, 94% от приложението хигенамин не се открива в кръвта. Само малка част (9,3%) се открива непроменена в урината, измервано в продължение на 8 часа. Общият клирънс е 249 L/h спрямо 22,9 L/h за бъбречния клирънс. Това показва, че чернодробният клирънс следва да играе основна роля в елиминирането на хигенамина, предвид неговия относително нисък бъбречен клирънс.

Използването на подхода за праг на токсикологична значимост (threshold of toxicological concern, TTC) може да даде индикация каква експозиция на хигенамин би имала малка вероятност от неблагоприятни ефекти върху здравето. Анализ на хигенамина с компютърен модел показва, че структурата му подсказва възможни генотоксични свойства. В резултат на това за хигенамин се прилага TTC стойност от 0,15 µg/ден. При експозиция под 0,15 µg/ден има малък шанс за вредни ефекти. При експозиция, по-висока от 0,15 µg/ден, не е възможно да се направи заключение относно риска от вредни ефекти въз основа на наличните данни.

Проучвания при хора

Докладвани са няколко проучвания за орална употреба на хигенамин като хранителна добавка. Но, тези изследвания не дават полезна информация за ефектите на хигенамина, тъй като резултатите са отчитани часове след приема на добавките, а хигенаминът има изключително кратък полуживот от порядъка на минути, както и в състава на хранителните добавки са присъствали и други вещества.

Неотдавнашно проучване [12] на хранителни добавки с хигенамин, предлагани в САЩ, показва, че препоръчаната на етикета максимална дневна доза хигенамин може да доведе до прием от 110 mg/ден, а количеството на приетата еднократна доза до 62 mg. Не е известно какви са токсичните ефекти от толкова висока доза хигенамин. В допълнение, такава висока доза, също може да има последици за кинетиката на хигенамина, особено по отношение на детоксикацията и елиминирането на хигенамина, например, може да настъпи насищане на организма с веществото.

Статут в други държави

Поради свойствата си на стимулант, веществото хигенамин е включен в списъка на забранените вещества на Световната анти-допингова агенция (WADA).

Взаимодействия и високорискови групи

Хигенаминът е силен инхибитор на ензимите CYP2D6 и в по-малка степен на CYP3A4. Тези ензими участват в преобразуването и екскрецията на много лекарства.

Взаимодействия при едновременен прием на хигенамин и лекарства, които се метаболизират от тези ензими и които имат тесен терапевтичен прозорец, не могат да бъдат напълно изключени.

Предвид стимулиращия ефект на хигенамина върху бета-адренергичната система, водещ до ефект върху сърдечната честота и (евентуално) върху кръвното налягане, се очаква рискът от възможни вредни ефекти да се увеличи, когато това вещество се използва в комбинация с други вещества които имат същия стимулиращ ефект. Това са вещества като синефрин, йохимбин, кофеин и др.

Високорисковите групи включват хора, които съзнателно приемат много добавки с хигенамин, като културисти и хора, които искат бързо да отслабнат, както и хора, които могат да бъдат изключително чувствителни към вредните ефекти на хигенамина, като деца, бременни и кърмещи жени или хора със сърдечни проблеми. Целевата група на добавките с хигенамин, а именно спортистите, е с по-голям риск, тъй като ефектите върху сърдечно-съдовата система могат да бъдат засилени от по-голямото натоварване върху сърдечно-съдовата система при големи физически натоварвания. Хората с наднормено тегло също са по-чувствителни към вредното въздействие на тези добавки, тъй като имат по-голям риск от сърдечно-съдови заболявания.

N-МЕТИЛТИРАМИН

Други наименования, с които се предлага на пазара са: 4-Hydroxy-N-methylphenethylamine, Methyl-4-tyramine, N-Methyl L-tyramine, N-Methyl Tyramine, N-Methyl-tyramine, N-Methyltyramine Hydrochloride, NMT, p-(2-Methylamino)ethyl)phenol, p-(2-Methylaminoethyl)-phenol, p-(2-Methylaminoethyl)phenol.

N-метилтираминът е химическо вещество, намерено в горчивите портокали и други растения, както и в малки количества в човешкия организъм. Той също се синтезира в лабораторни условия.

Фармакология

Счита се, че N-метилтираминът е адренергичен агонист с фармакологични свойства, подобни на други структурно свързани биогенни амини. Извършваните съвременни научни изследвания [13] посочват, че N-метилтираминът е алфа-рецепторен антагонист, който проявява умерена инхибиторна активност по отношение на липолизата. Освен това, е доказано, че N-метилтираминът подобрява апетита и храносмилането чрез стимулиращия си ефект върху секрецията на стомаха и панкреаса. Следователно, не би следвало той да бъде използван като съставка в хранителни добавки, предназначени за подпомагане загубата на телесно тегло.

Токсикология

показва слаба токсичност при лабораторни изпитвания с мишки със стойност за LD50 от 780 mg/kg, когато се прилага интраперитонеално и от 275 mg/kg – при венозно прилагане [13].

Въз основа на наличните данни не е възможно да се извлече токсикологична референтна стойност за безопасен прием на N-метилтирамин с храната.

Статут в други държави

В свое становище [14] германският Федерален институт за оценка на риска (BfR) определя N-метилтирамина като фармакологично активен амин.

През юни 2019 г., FDA включва N-метилтирамина в Предупредителния списък на съставките, влагани в хранителни добавки.

N-метилтираминът е включен в Забранителния списък на Световната анти-допингова агенция (WADA).

N-ФЕНЕТИЛ ДИМЕТИЛАМИН

N-фенетил диметиламинът е известен като екстракт от *Eria Jarensis*. Твърди се, че това е най-новият заместител на DMAA като стимулант в хранителни добавки за прием преди тренировка. В литературата няма информация за това растение относно това къде расте. В Австралия това вещество се счита за нова храна.

ЗАКЛЮЧЕНИЯ

1. Хранителните добавки, съдържащи веществата, предмет на настоящото становище, следва да се разглеждат като препарати, съдържащи активни вещества (стимуланти).

2. Въз основа на докладваните токсикологични данни не е възможно да се установят токсикологични референтни стойности за безопасен прием на разглежданите в становището вещества и рискът от поява на неблагоприятни за здравето ефекти от прием на хранителни добавки, които ги съдържат, не може да бъде изключен.

3. Алифатните амини DMAA и DMHA са симпатомиметици и по този начин засягат симпатиковата нервна система. Фармакологичните данни за симпатомиметиците показват, че фармакологичните ефекти могат да се получат от перорални дози от 4 mg дневно.

4. Като се има предвид:

- вероятните сериозни неблагоприятни ефекти на разглежданите вещества;
- възможността за тяхната злоупотреба или неправилна употреба чрез хранителните добавки, които ги съдържат;
- че тези добавки се използват от групи от населението, които могат да имат по-висок риск от неблагоприятните ефекти на веществата (културисти, хора с наднормено тегло, подрастващи и жени);
- че действителното съдържание на веществата в хранителните добавки може да е по-високо от посоченото на етикета на продукта,

използването на хранителни добавки, съдържащи разглежданите вещества може да доведе до сериозни последици за здравето. Следва да се отбележи, че липсва информация за токсичността на веществата след продължителна експозиция, за репродуктивната токсичност, за канцерогенност и генотоксичност. В допълнение, в много страни хранителни добавки, съдържащи разглежданите вещества, са забранени.

5. Сърдечно-съдовите ефекти на алифатните амини могат да причинят хипертонични кризи, когато се консумират заедно с инхибитори на моноаминооксидазата, като кофеин. По принцип може да се очаква повишаване на стимулиращите ефекти на DMAA и DMHA, когато тези съединения се комбинират с други симпатомиметици и адренергични компоненти.

6. Предвид стимулиращ ефект на хигенаминът върху бета-адренергичната система, водещ до ефект върху сърдечната честота и (евентуално) върху кръвното налягане, се

очаква рискът от възможни вредни ефекти да се увеличи, когато това вещество се използва в комбинация с други вещества, които имат същия стимулиращ ефект (напр. синефрин, йохимбин, кофеин и др.). Използването на хигенамин непосредствено преди и по време на тежки физически натоварвания също може да доведе до допълнителен риск.

7. Взаимодействия при едновременен прием на хигенамин и лекарства, които се метаболизират от CYP2D6 или CYP3A4 и имат тесен терапевтичен прозорец, не могат да бъдат напълно изключени.

8. Високорисковите групи включват хора, които съзнателно приемат много хранителни добавки с разглежданите вещества, като культуристи, хора, които искат бързо да отслабнат и хора, които могат да бъдат изключително чувствителни към вредните ефекти на веществата, а именно деца, бременни/кърмещи жени и хора с наднормено тегло или сърдечни проблеми.

Използвана литература

(1) Venhuis BJ, de Kaste D. Scientific Opinion on the Regulatory Status of 1,3-Dimethylamylamine (DMAA). European Journal of Food Research & Review, 2(4):93-100, 2012.

(2) Lilly E. ia, inventor US Patent No 2350318 Aminoalkanes.1944.

(3) Fact sheet DMAA, DMBA and DMHA in supplements, National Institute for Public Health and the Environment, 2017.

(4) Perrenoud L, Saugy M, Saudan C. Detection in urine of 4-methyl-2-hexaneamine, a doping agent. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci., 2009.

(5) Cohen PA, Travis JC, Keizers P, Deuster P, Venhuis B. Four experimental stimulants found in sports and weight loss supplements in the US: octodrine, 1,4- dimethylamylamine (1,4-DMAA), 1,3-dimethylamylamine (1,3-DMAA), and 1,3- dimethylbutylamine (DMBA). Drug Test Anal. 2017.

(6) Administration UFaD. Drugs approved 1938-present (including supplements) (Listed by approval date).1439.

(7) Fellows EJ. The pharmacology of 2-amino-6-methylheptane. J Pharmacol Exp Ther. 1947.

(8) Marsh DF, Herring DA. The comparative pharmacology of the isomeric chain methyl substituted heptylamines. J Pharmacol Exp Ther. 1950.

(9) Marsh DF, Herring DA. The comparative pharmacology of the hydroxy and methyl derivatives of 6-methyl-2-heptylamine. J Pharmacol Exp Ther. 1951.

(10) Chen JF, Steyn S, Staal R, Petzer JP, Xu K, Van Der Schyf CJ, et al. 8-(3-Chlorostyryl)caffeine may attenuate MPTP neurotoxicity through dual actions of monoamine oxidase inhibition and A2A receptor antagonism. J Biol Chem. 2002

(11) Pieter A. Cohen, John C. Travis, Peter H. J. Keizers, Frederick E. Boyer & Bastiaan J. Venhuis: The stimulant higenamine in weight loss and sports supplements, Clinical Toxicology, 2018.

(12) Cohen P., Travis J., Keizers P., Boyer F., Venhuis B., The stimulant higenamine in weight loss and sports supplements, Clinical Toxicology, 2019

(13) Sidney J. Stohs and Michael J. Hartman, A Review of the Receptor Binding and Pharmacological Effects of N-methyltyramine, Phytotherapy research, 2014

(14) BfR Opinion No. 004/2013, of 16 November 2012, Health assessment of sports and weight loss products containing synephrine and caffeine.

гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0



гр. София, 1618, бул. "Цар Борис III" № 136
<http://corhv.government.bg>, corhv@mzh.government.bg
тел. 02/4273056

Ф-НК-7.6-5/0

