

Bogdan Szukalski
Dariusz Błachut
Agnieszka Siwińska-Ziółkowska
Marta Bykas-Strękowska

Falszowanie środków leczniczych: sibutramina

W ostatnich latach lawinowo rozprzestrzeniło się niezwykle niebezpieczne zjawisko falszowania produktów leczniczych, które jest zagrożeniem zdrowia i życia dla nieświadomych niebezpieczeństwa pacjentów. Skala fałszerstw jest olbrzymia: według aktualnych szacunków sfalszowane preparaty lecznicze stanowią ok. 10% całego rynku leków, a ich wartość dochodzi do 50 miliardów dolarów. Przewyższa to zagrożenia związane ze zjawiskiem narkomanii, gdyż dotyczy znacznie większej populacji.

Zafalszowanie produktów leczniczych może polegać na:

- braku w sprzedawanym produkcie substancji czynnej. Forma tabletek, opakowanie i instrukcja stosowania są takie same jak w przypadku legalnego leku, jednak w skład tabletek wchodzi jedynie substancje farmakologicznie nieaktywne, jak celuloza, laktoza itp.,
- występowaniu w preparacie substancji czynnej, ale bardzo niskiej jakości, np. substancji nieoczyszczonej, zawierającej szkodliwe, toksyczne domieszki powstające w toku syntezy chemicznej,

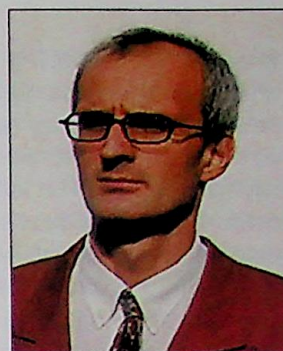
- występowaniu w preparacie substancji czynnej, innej niż deklarowana,
- dodawaniu do preparatu, deklarowanego jako wyłącznie roślinny lek lub substytut diety, silnie działających substancji syntetycznych,
- występowaniu innej (mniejszej lub większej) niż zadeklarowana ilości substancji farmakologicznie czynnej. Jeśli jej ilość jest mniejsza, preparat działa słabiej lub nie działa wcale, jeśli jest większa – może wywołać groźne dla życia objawy niepożądane,
- nielegalnej produkcji dokładnej kopii leku, co zmniejsza zyski legalnych producentów.

Nie istnieje uniwersalna, powszechnie akceptowana definicja leku sfalszowanego. Najczęściej stosowana jest jednak definicja Światowej Organizacji Zdrowia (WHO), wedle której „Lek sfalszowany to lek rozmyślnie i w celu wprowadzenia w błąd niewłaściwie oznakowany pod względem składu i/lub źródła pochodzenia. Taki lek może zawierać właściwe substancje aktywne, niewłaściwe substancje, nieprawidłową ilość substancji aktywnych, znaczną ilość zanieczyszczeń, ewentualnie sfal-

szowane opakowanie bezpośrednie lub zewnętrzne”. Na rynku obecne są również tzw. leki substandardowe, czyli produkty oryginalne niespełniające wszystkich wymagań jakościowych, niezgodne ze specyfikacją lub wymaganiami farmakopealnymi [12].

Do największych producentów zafalszowanych preparatów leczniczych należą Chiny, Indie, kraje Azji Południowo-Wschodniej, Nigeria, Rosja, Meksyk, Brazylia i kraje Ameryki Łacińskiej. Najczęściej fałszowane są antybiotyki, insulina, leki obniżające poziom cholesterolu, dostępne bez recepty leki przeciwbólowe i przeciw grypowe, leki nasercowe, przeciwnowotworowe i antyhistaminowe oraz leki zwiększające komfort życia (np. viagra, oksykodon i inne) [20, 26].

Zażywanie zafalszowanych środków leczniczych wiąże się z ryzykiem poważnych komplikacji zdrowotnych, np. wystąpieniem groźnych dla życia objawów ubocznych, reakcji alergicznych czy, jak w przypadku stosowania preparatu zawierającego aktywny składnik w ilości mniejszej niż zadeklarowana lub niezawierającego go wcale, pogorszeniem stanu zdrowia. Warto sobie uświadomić, że pomyślność przestępców, albo raczej zbrodnicza lekkomyślność fałszerzy, jest olbrzymia. Przykładem może być



falszerstwo Epoetyny alfa (Procrit amerykańskiej firmu Ortho), leku stosowanego m.in. przy niedokrwistości w chorobach nowotworowych, AIDS czy przewlekłych chorobach zapalnych. Lek został rozcieńczony dwudziestokrotnie wodą wodociągową, zatem jego skuteczność była dwudziestokrotnie słabsza, czyli niemal żadna. Niesterylna woda użyta do rozcieńczenia mogła być ponadto źródłem infekcji, na jaką zostali narażeni osłabieni chorobą pacjenci.

Brytyjska agencja MHRA (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency) od dawna prowadzi akcję informacyjną nt. niebezpieczeństw związanych ze stosowaniem tzw. tradycyjnych chińskich leków (TCMs – Traditional Chinese Medicines). Jednym z elementów kampanii była wymiana potwierdzonych badaniami naukowymi informacji dotyczących zagrożeń, jakie wynikają ze spożywania konkretnych preparatów:

- preparat Shubao Slimming Capsules: zawiera nitrozofenfluraminę; wywołuje nieodwracalne uszkodzenie wątroby. Osoby, które przez dłuższy czas przyjmowały ten lek, kwalifikowały się do jej przeszczepu,
- preparat Muhayogara Guggulu: sprowadzany z Indii i Cejlonu jako środek leczący reumatoidalne zapalenie stawów; w jego skład wchodzi trzy pierwiastki odznaczające się wyjątkowo wysoką toksycznością – rtęć, ołów i arsen,
- preparat Fufang luhuijiaonang: zawiera 11,7% rtęci,
- chińskie „ziołowe” kremy do skóry: w ich składzie są kortykosteroidy; „ziołowe” tabletki o nazwie Hua Fo zawierają cytrynian sildenafilu (czyli czynną substancję viagry), a składnikiem ziołowych kapsułek Xiaoke/Xiaoke-wan jest glibenklamid, czyli pochodna sulfonilomocznika drugiej generacji działająca hipoglikemizująco ok. 150 razy silniej niż tolbutamid.

W preparatach ziołowych produkcyj chińskiej zalecanych przez specjalistów medycyny „naturalnej” i mają-

cych przynosić ulgę w bólach pochodzenia reumatycznego ujawniono obecność typowych substancji przeciwbólowych, np. paracetamolu [21], a także sterydowych (prednison, prednisolon) [15] i niesterydowych środków przeciwzapalnych, np. diklofenaku, kwasu mefenowego, fenylbutazonu, indometacinu. Stwierdzono, że pigułki ziołowe zawierające aminopirynę (23–43 mg) oraz fenylbutazon (17–37 mg) u czterech osób w USA (1974–1975 r.) oraz kilku w Australii (1977 r.) [25] były przyczyną wystąpienia agranulocytozy.

Jako alternatywę dla syntetycznych środków uspokajających oferowano preparat w postaci pigułek o nazwie handlowej Sleeping Buddha (1998 r.). W leku wytwarzanym przez firmę Treasure Box Products, Inc. (Products of China) zidentyfikowano estazolam [25]. Inne związki z grupy benzodiazepin, diazepam i chlorodiazepoksyd odkryto zaś w preparatach o potocznej nazwie „czarna perła”, pochodzących z Chin i Tajwanu [6, 13].

Wiele gatunków roślin sprowadzanych z Chin i rozprowadzanych nielegalnie jako środki lecznicze (Aristolochia, Clematis, Stephania, Akebia i in.) zawiera kwas aristolochowy (kwas 8-metoksy-3,4-metylenodiol-10-nitrofenantreno-1-karboksylowy). Jest to substancja niezwykle toksyczna wywołująca nieodwracalne uszkodzenie nerek oraz rozwój nowotworów. W Belgii wśród osób, które przyjmowały preparaty zawierające ten kwas, udokumentowano 110 przypadków trwałego uszkodzenia nerek oraz 18 przypadków rozwoju raka [3].

Jako składniki preparatu pod nazwą Nu Bao wymienione są: łozysko ludzkie, róg jelenia i skóra osła. Źródło tych składników i sposób produkcji preparatu nie są znane, ale nie ulega wątpliwości, że specyfik ten może być źródłem ciężkich infekcji bakteryjnych i wirusowych.

Często do „ziołowych” preparatów dodawane są również związki o strukturze sterydowej odznaczające się, jak wiadomo, bardzo silnym i niebezpiecznym działaniem biolo-

gicznym i wymagające bardzo ostrożnego dawkowania pod kontrolą lekarza. Falszerze szczególnie często stosują np. androstendion – steryd, który w organizmie może ulegać przemianie (redukcji grupy ketonowej przy węglu 17) w najsilniejszy hormon androgeny – testosteron.

Do falszerskich praktyk, jako dodatki do egzotycznych preparatów „ziołowych” albo jako ich główne składniki (np. sibutamina), wykorzystywane są często znane leki renomowanych koncernów farmaceutycznych. Próby zaangażowania ich w walkę ze zjawiskiem fałszowania leków nie przyniosły jednak efektów – prawdopodobnie dlatego, że ujawnienie informacji o fałszowaniu mogłoby wywołać spadek sprzedaży oryginalnego leku.

Z uwagi na ogólny światowy charakter zagrożeń związanych z fałszowaniem środków leczniczych Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) zorganizowała w Madrycie w dniach 13–14 lutego 2004 r., przy okazji odbywającego się tam spotkania 11 IC-DRA (11th International Conference of Drug Regulatory Authorities), satelitarną konferencję poświęconą tej problematyce. W konferencji uczestniczyli przedstawiciele ponad 60 krajów, którzy opracowali strategię międzynarodowej współpracy w zakresie przeciwdziałania zjawisku fałszowania produktów farmaceutycznych. Wyszuli oni pod adresem WHO postulat, aby jeszcze przed kolejnym spotkaniem IC-DRA zorganizować międzynarodową konferencję. Jej celem byłoby opracowanie dokumentu regulującego walkę z fałszowaniem leków w skali międzynarodowej. Realizując postulat wysunięty na spotkaniu w Madrycie, WHO zorganizowała w Rzymie w dniach 16–18 lutego 2006 r. Międzynarodową Konferencję „Combating Counterfeit Drugs”, której uczestnicy sformułowali następujące oświadczenie, nazwane Deklaracją Rzymską [10, 20].

1. Fałszowanie produktów leczniczych na każdym etapie – od ich wytwarzania do podawania pacjentom – jest poważnym przestępstwem kry-

minalnym, które zagraża ludzkiemu życiu i powoduje zachwianie wiarygodności systemu ochrony zdrowia.

2. Z powodu bezpośredniego wpływu na zdrowie fałszowanie produktów leczniczych powinno być zwalczane i odpowiednio karane.

3. Zwalczanie sfalszowanych produktów leczniczych wymaga skoordynowanego wysiłku wszystkich publicznych i prywatnych służb oraz osób, które mogą zetknąć się z tym problemem bądź są właściwe i kompetentne do rozpatrywania jego różnych aspektów.

4. Fałszowanie produktów leczniczych jest szeroko rozpowszechnione i eskaluje do takiego zasięgu, że niezbędna jest efektywna koordynacja i współpraca na poziomie międzynarodowym, aby wspomóc efektywność działań regionalnych i narodowych.

5. Narodowe, regionalne i międzynarodowe strategie, ukierunkowane na zwalczanie sfalszowanych produktów leczniczych, powinny opierać się na:

- a. Politycznej woli, odpowiedniej strukturze prawnej i wprowadzaniu współmiernych do wpływu, jakie tego typu fałszowanie ma na zdrowie publiczne, koniecznych narzędzi dla skoordynowanych i efektywnych działań wymiaru sprawiedliwości;
- b. Międzynarodowej koordynacji opartej na pisemnych procedurach, wyraźnie zdefiniowanych rolach odpowiednich resortów oraz efektywnych narzędziach administracyjnych i operacyjnych;
- c. Tworzeniu powszechnej świadomości powagi sytuacji i dążeniu do zapewnienia dostępu do informacji o tym problemie osobom pracującym na wszystkich poziomach systemu ochrony zdrowia oraz szerokim kręgom społecznym;
- d. Rozwoju kompetencji i umiejętności technicznych we wszystkich wymaganych dziedzinach;
- e. Utworzeniu odpowiednich mechanizmów dla zapewnienia czujności i dostępu dla profesjo-

nalistów ochrony zdrowia oraz społeczeństwa.

6. WHO powinna dążyć do ustanowienia międzynarodowej organizacji powołanej do walki z fałszowaniem produktów leczniczych [International Medical Products Anti Counterfeiting Taskforce (IMPACT)], która zrzeszałaby instytucje rządowe, pozarządowe oraz międzynarodowe i stawiała sobie za cel:

- a. Szerzenie świadomej wiedzy wśród organizacji i innych podmiotów międzynarodowych w celu polepszenia współpracy w zwalczaniu leków sfalszowanych, mając na względzie globalny wymiar problemu;
- b. Szerzenie świadomej wiedzy wśród narodowych władz ustawodawczych i wykonawczych z jednoczesnym domaganiem się ścigania sfalszowanych leków z mocy prawa;
- c. Wprowadzenie efektywnej wymiany informacji i udzielanie pomocy w działaniach mających na celu zwalczanie sfalszowanych leków;
- d. Rozwój narzędzi technicznych i administracyjnych wspierających ustanawianie i wzmacnianie strategii międzynarodowych, regionalnych i narodowych;
- e. Wspieranie wszelkich inicjatyw współpracy między instytucjami zwalczającymi sfalszowane leki.

IMPACT, w celu wzmocnienia międzynarodowej akcji przeciwko lekom sfalszowanym, będzie funkcjonował w oparciu o istniejące struktury/instytucje, a w dłuższej perspektywie dążył do wprowadzenia lepszych rozwiązań, włącznie z zawarciem konwencji międzynarodowej.

W Polsce podrobione preparaty można bez trudu kupić na bazarach lub za pośrednictwem Internetu. Ich rozpowszechnieniu na naszym rynku sprzyjają następujące czynniki:

- podatność społeczeństwa na metody samoleczenia z pominięciem medycyny oficjalnej,
- niczym nieskrępowana popularyzacja i reklama w Internecie

metod samoleczenia oraz leków stosowanych przez „uzdrowicieli”,

- brak w środkach masowego przekazu informacji i akcji uświadamiających wielkie niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem leków pochodzących z niekontrolowanych źródeł,
- brak przepisów umożliwiających zwalczanie tego zjawiska. Nawet osoby zatrzymane z powodu tego typu przestępczych działań są z reguły zwalniane z powodu „małej szkodliwości czynu”.

Niestety nie powołano dotąd żadnej instytucji zajmującej się wymianą informacji i udzielaniem pomocy w akcjach mających na celu przeciwdziałanie zjawisku fałszowania leków. Niezwykle cenna jest więc inicjatywa Dyrektora Narodowego Instytutu Leków prof. Zbigniewa Fijałki, z jaką 3 października 2006 r. wystąpił na seminarium pt. „Wykrywanie leków sfalszowanych na przykładzie viagry i preparatów odchudzających – wykorzystanie nowoczesnych metod rentgenowskich”, zakładająca powołanie zespołu ds. zabezpieczenia rynku farmaceutycznego przed fałszywymi i podrabianymi produktami leczniczymi. W skład zespołu weszli by przedstawiciele Głównego Inspektoratu Farmaceutycznego, Urzędu Rejestracji Preparatów Leczniczych, Instytutu Psychiatrii i Neurologii (Zakład Neurochemii), Agencji Bezpieczeństwa Wewnętrznego (ZKiChS), Zakładu Medycyny Sądowej (Pracownia Toksykologii), Komendy Głównej Policji, Centralnego Biura Śledczego, Głównego Urzędu Cel oraz innych instytucji zainteresowanych tym tematem. Zespół zbierałby i gromadził informacje o tym, jakie podrabiane leki najczęściej występują na terenie Polski, doprowadziłby do założenia analitycznej bazy danych pozwalającej na szybkie wykrywanie podróbek i przeprowadziłby powszechną akcję informacyjną uświadamiającą społeczeństwu zagrożenia związane z kupowaniem leków reklamowanych i dostarczanych

za pośrednictwem Internetu, a pochodzących z nielegalnych źródeł. Jest to szczególnie ważne, bo dopóki jest popyt, dopóty jest również podaż.

17 kwietnia 2007 r. w Narodowym Instytucie Leków dr Dariusz Błachut z Zakładu Kryminalistyki Agencji Bezpieczeństwa Wewnętrznego wygłosił wykład pt. „Identyfikacja N-desmetylosibutraminy w »naturalnych« preparatach chińskich wspomagających odchudzanie”, po którym pod przewodnictwem prof. Fijałka odbyło się nieformalne spotkanie przedstawicieli wymienionych wyżej instytucji – potencjalnych członków zespołu ds. zabezpieczenia rynku farmaceutycznego przed fałszywymi i podrabianymi produktami leczniczymi.

Preparaty zmniejszające łaknienie

Grupa leków, które zarówno na świecie, jak i w Polsce są bardzo często fałszowane, to preparaty zmniejszające łaknienie, redukujące nadwagę i otyłość.

Otyłością nazywa się nadmiar tkanki tłuszczowej w organizmie. Ocenia się ją za pomocą tzw. indeksu wagi ciała (BMI – *Body Mass Index*), wyliczanego z następującego wzoru:

$$\text{BMI (w kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{masa ciała w kilogramach}}{[\text{wzrost w metrach}]^2}$$

Za prawidłową uważa się wartość indeksu równą 23, a indeks przekraczający wartość 30 (np. 83 kg wagi ciała przy wzroście 170 cm) oznacza wyraźną otyłość i kwalifikuje się do leczenia.

W skali światowej otyłość ma rozmiary plagi. Nadwagę ma miliard osób, a walczy z nią 250 milionów. W Stanach Zjednoczonych blisko 33% populacji dorosłych ma nadwagę, w tym 14% znacznego stopnia. Polska nie pozostaje, niestety, w tyle. Wyniki badania przeprowadzonego przez Natpol w 2002 roku wykazały, że nadwagę (BMI = 25–30 kg/m²) ma 29% kobiet i 39% mężczyzn, a na otyłość (BMI > 30 kg/m²) cierpi 19% kobiet i 19% mężczyzn. Otyłość

brzuszną stwierdzana na podstawie obwodu talii (dla kobiet > 88 cm, dla mężczyzn > 102 cm) występuje w Polsce u 37% kobiet i 20% mężczyzn [27].

Otyłość jest poważnym problemem zdrowotnym, sprzyja bowiem powstawaniu i utrudnia leczenie wielu groźnych stanów chorobowych, takich jak choroba wieńcowa, udar mózgu, nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, dna moczanowa. Świadomość nadwagi może być ważnym elementem oceny i planowania działań prewencyjnych oraz właściwego prowadzenia interwencji profilaktycznych.

Niefarmakologiczne przeciwdziałanie otyłości, często mało skuteczne, polega na zachowaniu odpowiedniej diety, zmianie trybu życia na bardziej czynny oraz zwiększeniu aktywności fizycznej. Próbowano również obniżać łaknienie za pomocą różnych środków farmakologicznych, między innymi amfetaminy i deksamfetaminy (prawoskrętny izomer amfetaminy), ale ich stymulujące działanie na ośrodkowy układ nerwowy oraz wywoływany przez nie silny efekt euforyzujący, prowadzący często do uzależnienia, wymusiły rezygnację z nich jako środków przeciw otyłości. Według utartego w przemyśle farmaceutycznym schematu zaczęto więc modyfikować chemicznie budowę amfetaminy w celu otrzymania jej analogów strukturalnych o bardziej korzystnych właściwościach farmakologicznych. W ten sposób otrzymano N-metylową pochodną amfetaminy, czyli metyloamfetaminę (inne nazwy: metamfetamina, dezoksyfedryna), która jako preparat Desoxyn została w grudniu 1943 r. dopuszczona na rynek przez Drug Division FDA. Szybko jednak okazało się, że metamfetamina wywołuje jeszcze bardziej niebezpieczne objawy uboczne niż macierzysta amfetamina.

Inne leki na obniżenie łaknienia: benzfetamina (Didrex), fendymetrazyna, dietylopropion (Amfepramon), mazindol i fentermina mają strukturę podobną do struktury amfetaminy. W terapeutycznych dawkach, mimo że powodują wzrost aktywno-

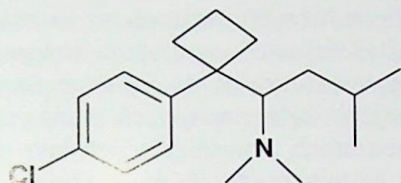
ści psychoruchowej i polepszają samopoczucie, wywołują nerwowość, prowadzą do zaburzeń snu, powodują nadciśnienie tętnicze i tachykardię. W większych dawkach mogą wywołać delirium, drgawki, śpiączkę, niemiarowość serca, wysokie nadciśnienie, wysoką temperaturę, rhabdmiolizę, a także spowodować niewydolność nerek [9].

Leki zwiększające transmisję serotoninergiczną, jak fenfluramina i deksfenfluramina (prawoskrętny izomer fenfluraminy stymulujący ośrodek sytości w podwzgórze i zmniejszający zapotrzebowanie na węglowodany i tłuszcze) oraz fluoksetyna również wykazują zdolność zmniejszania apetytu. Deksfenfluramina działa również poprzez hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny i powoduje uwolnienie tego neuroprzekaźnika z zakończeń nerwowych. Fenfluramina, lek noradrenergiczny – fentermina – były zwykle stosowane łącznie jako tzw. Fen-Phen. Fenfluramina i deksfenfluramina, początkowo dość często wykorzystywane do zwalczania otyłości, zostały wycofane, gdyż przy dłuższym stosowaniu powodowały dysfunkcję zastawek serca. Fluoksetyna, selektywny inhibitor wychwytu zwrotnego serotoniny, cenny lek przeciwdepresyjny, była również stosowana do walki z otyłością – sama lub w kombinacji z fenterminą, jako tzw. Pro-Phen. Fluoksetyna podawana w nadmiarze może jednak wywołać tzw. zespół serotoninowy (*serotonin syndrome*), który charakteryzuje się stanem silnego pobudzenia, zawrotami głowy, drgawkami, mdłościami, wymiotami, tachykardią i spadkiem ciśnienia krwi. Mogą również wystąpić: delirium, halucynacje, stany maniakalne, drgawki, sztywność mięśni, hipotermia i śpiączka.

Dotychczasowe niepowodzenia w doświadczeniach z lekami przeciw otyłości sprzyjały dużemu zainteresowaniu, jakie towarzyszyło pojawieniu się nowego leku z tej grupy, sibutraminie, wprowadzonemu do leczenia przez Knoll Pharmaceutical Company.

Sibutramina – lek przeciw otyłości dodawany do fałszowanych preparatów „ziołowych”

Sibutramina – chlorowodorek N-1-[1-(4-chlorofenyl)cyklobutyl]-3-metylobutylo-N,N-dimetyloaminy, Meridia (USA), Reductil (Europa) (ryc. 1) jest to lek powodujący osłabienie łaknienia, stymulujący ośrodek sytości w podwzgórzu oraz zwiększający wydatkowanie energii [18].



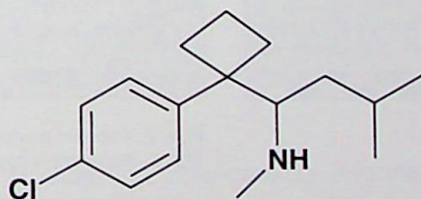
Ryc. 1. Wzór strukturalny sibutraminy
Fig. 1. Chemical structure of sibutramine

Należy do grupy inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (NRI – *Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors*), jej działanie polega bowiem na silnym hamowaniu wychwytu tych dwóch ważnych neuroprzekaźników ze szczeliny synaptycznej. Wartości stopnia wychwytu podawane w piśmiennictwie różnią się znacznie, jednak można przyjąć, że najsilniej wychwytywana jest noradrenalina (ok. 73%), a trochę słabiej serotonina (53%). Trzecim neuroprzekaźnikiem, na który sibutramina wywiera pewien wpływ, jest dopamina, ale jej wychwyt ulega hamowaniu jedynie przez lek stosowany w dawkach znacznie przekraczających zalecane dawki terapeutyczne. Receptory serotoninowe dzielą się na siedem typów (5HT1-5HT7), z których dwa (5HT1 i 5HT2) zawierają po kilka podtypów. W obniżającym łaknienie działaniu sibutraminy biorą prawdopodobnie udział trzy podtypy tych receptorów – 5HT1B, 5HT2A i 5HT2C, uczestniczące w procesie regulacji przyjmowania pokarmów.

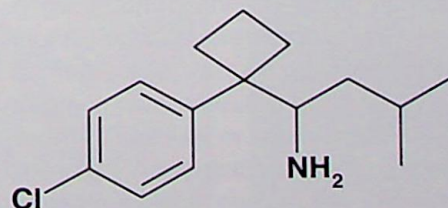
Hamowanie wychwytu noradrenaliny i serotoniny może się wiązać z podobieństwem strukturalnym sibutraminy do fenyloetyloaminy. Dzia-

łanie to niweluje się częściowo lub całkowicie pod wpływem antagonistów serotoniny lub noradrenaliny, co może wskazywać na udział aparatu receptorowego w zmniejszającym łaknienie działaniu sibutraminy. Ponadto fluoksetyna, selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu serotoniny, oraz nisoksetyna – inhibitor wychwytu noradrenaliny, podane oddzielnie, nie zmniejszają łaknienia, natomiast podane łącznie hamują apetyt. Dokładny mechanizm odchudzającego działania sibutraminy nie jest jednak dotąd znany.

Sibutramina dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, lecz w znacznym stopniu ulega tzw. efektowi pierwszego przejścia, tj. intensywnym przemianom w wątrobie, do której dociera z krążeniem wrotnym. Przemiany metaboliczne katalizowane przez izoenzym P450 3A4 polegają w pierwszej fazie na N-demetylacji z utworzeniem dwóch metabolitów: N-monodesmetylosibutraminy (M1) – ryc. 2 i N,N-didesmetylosibutraminy (M2) – ryc. 3 [7, 24]. Wykazują one aktywność biologiczną podobną do sibutraminy, jednak w odróżnieniu od związku macierzystego, który hamuje wychwyt neuroprzekaźników tylko in



Ryc. 2. Wzór strukturalny N-desmetylosibutraminy
Ryc. 2. Chemical structure of N-desmethylosibutramine



Ryc. 3. Wzór strukturalny N,N-didesmetylosibutraminy
Ryc. 3. Chemical structure of N,N-didesmethylosibutramine

vivo, metabolity te działają zarówno in vivo, jak i in vitro. Enancjomery R metabolitów sibutraminy odznaczają się wyraźnie silniejszym działaniem niż enancjomery S [14].

Produkty dwustopniowej N-demetylacji sibutraminy – M1 i M2, ulegają następnie hydroksylacji i sprzęganiu z utworzeniem nieaktywnych biologicznie produktów, które oznaczono M5 i M6. Hakala i wsp. [16] z Uniwersytetu Helsińskiego we współpracy z badaczami z Uniwersytetu Karola w Pradze, stosując metodę LC-MS/MS, wykryli w hodowlach hepatocytów szczura inkubowanych z sibutraminą, oprócz znanych wcześniej metabolitów M1, M2, M5 i M6, niewielkie ilości kilkunastu innych metabolitów leku, głównie produktów sprzęgania z kwasem glukuronowym.

Półokres trwania sibutraminy wynosi 1 godzinę, N-monodesmetylosibutraminy – 14 godzin a N,N-didesmetylosibutraminy – 16 godzin. Około 85% (68–95%) podanej doustnie dawki sibutraminy wydala się w ciągu 15 dni w moczu i kale, ale z dużą przewagą (77%) eliminacji przez nerki. Są to głównie metabolity M5 i M6. Badania z zastosowaniem znakowanej sibutraminy wykazały, że po podaniu doustnym 57% dawki występuje w moczu jako metabolit M5, 27% jako M6, 12% jako M2, 6% jako M1, a tylko 3% pozostaje w postaci niezmodyfikowanego leku macierzystego [11].

Stopień wiązania sibutraminy, M1 i M2 z białkami osocza jest bardzo wysoki i wynosi odpowiednio: 97%, 94% i 94%.

Wpływ pokarmów na farmakokinetkę sibutraminy i jej farmakologicznie aktywnych metabolitów badali Abolfathi i wsp. [1], którzy stwierdzili, że podanie pokarmu wywołuje znaczny wzrost biodostępności związku macierzystego i metabolitu M1, nie wpływa natomiast na farmakokinetkę metabolitu M2.

Schuh i wsp. [2, 23], na podstawie badań przeprowadzonych na ochotnikach, a także małpkach rzesus, które otrzymywały preparat w specjalnym urządzeniu samopodającym,

oceniali podatność na uzależnienie od sibutraminy. Wyniki tych badań wskazują, że prawdopodobieństwo wykorzystywania sibutraminy jako substytutu obecnych na rynku narkotyków jest znikoma.

Sibutramina, a ściślej jej metabolit M2, nasila wychwyt glukozy przez mięśnie, obniża glikemię i hamuje glukoneogenezę w wątrobie [8]. M2 stymuluje również proces lipolizy w adipocytach myszy i człowieka. Antagonista β -receptorów – propranolon, blokuje ten proces, co wskazuje, że w hamowaniu lipolizy biorą udział adrenoreceptory [22].

Sibutramina i wymienione metabolity wykazują małe powinowactwo z receptorami noradrenergicznymi α_1 , β_1 i β_3 oraz dopaminergicznymi D_1 i D_2 . Nie działają także na recep-

tory benzodiazepinowe oraz receptory kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA).

Sibutramina stosowana w niskokalorycznej diecie pomaga zwalczyć otyłość, zmniejszyć ilość przyjmowanego pokarmu, obniżyć wagę ciała i utrzymać ją przez dłuższy czas na odpowiednim poziomie. Wywołuje spadek wagi ciała proporcjonalny do dawki, a także obniża stężenia cholesterolu i glukozy we krwi.

U pacjentów przyjmujących sibutraminę w dawce 10 mg dziennie i stosujących niskokaloryczną dietę następował w ciągu sześciu miesięcy istotny, wynoszący ok. 5 kg, spadek wagi ciała, który utrzymywał się w ciągu następnego roku. Przy dawce 15 mg spadek wagi wynosił ok. 6,5 kg. Średni spadek wagi ciała

osób będących tylko na diecie niskokalorycznej wyniósł w porównywalnym okresie 1,5 kg.

Preparaty do leczenia otyłości zawierające sibutraminę są dopuszczone do legalnego obrotu w prawie 40 krajach [19]. W Polsce zarejestrowano: Meridia (Abbott) i Zelix (Biofarm). W USA zaliczono sibutraminę do grupy V, natomiast w Polsce nie figuruje ona w wykazie substancji kontrolowanych.

Ostatnio okazało się, że sibutramina – w różnych, najczęściej nieznanych ilościach – występuje również w sprowadzanych do Polski z Chin i innych krajów azjatyckich ziołowych preparatach zmniejszających łaknienie, które to preparaty można bez trudu kupować przez Internet oraz na bazarach i targowiskach. Specyfiki są



Ryc. 4. Opakowania preparatu Meizitanc (czerwony)
Fig. 4. Packaging of Meizitanc (red)



Ryc. 5. Kapsułki zawierające chlorowodorek sibutraminy (preparat Meizitanc)
Fig. 5. Sibutramine hydrochloride containing capsules



Ryc. 6. Opakowania preparatu LiDa
Fig. 6. Packaging of LiDa preparation



Ryc. 7. Logo znajdujące się na blistrze aluminiowym zawierającym kapsułki LiDa
Fig. 7. Typical „logo” on the aluminium wrapping containing LiDa capsules

reklamowane jako kompozycje wyłącznie roślinne, jednak informacje dotyczące ich składu, podawane wyłącznie w języku chińskim, są niezrozumiałe.

W Zakładzie Kryminalistyki i Chemii Specjalnej Agencji Bezpieczeństwa Wewnętrznego Błachut i wsp. [4] przeprowadzili badania składu trzech preparatów rozprowadzanych na polskim rynku jako ziołowe środki przeciw otyłości: Meizitanc „czerwony” (ryc. 4–5), LiDa Dai Dai Hua (ryc. 6–7) oraz zawartość kapsułek koloru brązowo-pomarańczowego opakowanych w blistry aluminiowe (wygląd opakowania zewnętrznego nieznany) – ryc. 8–9.

Wyniki porównywano z analogicznymi danymi otrzymanymi dla wzorca sibutraminy. Dane analityczne sibutraminy, a także jednowodzianu chlorowodoru sibutraminy (tylko dla IR) w postaci widm MS, NMR i IR przedstawiono na rycinie 10.

Ostatnio w produkowanym w Chinach preparacie przeciw otyłości, o nazwie handlowej LiDa (Dai Dai Hua Jiao Nang), deklarowanym jako sibutamina, Błachut i wsp. [5], stosując techniki GC-MS, IR i NMR, wykryli jej farmakologicznie aktywny metabolit N-desmetylosibutraminę niewystępującą dotychczas w chińskich preparatach przeciw otyłości.

w ZKiChS ABW wynosi ona 25 mg, a więc o blisko 70% przekracza najwyższą dawkę dopuszczalną. Tymczasem nawet terapeutyczne dawki leku mogą być przyczyną groźnych objawów ubocznych.

Podsumowanie i wnioski

Jak wynika z powyższych rozważań, sibutamina jest lekiem skutecznym i dość bezpiecznym, ale tylko wówczas, gdy decyzję o jej użyciu podejmuje prowadzący pacjenta lekarz. Istnieje bowiem wiele przeciwwskazań do leczniczego użycia sibutraminy [17]:

- nadciśnienie tętnicze



Ryc. 8. Blister aluminiowy zawierający kapsułki koloru brązowo-pomarańczowego z sibutraminą (opakowanie zewnętrzne nieznane)

Fig. 8. Aluminium wrapping containing brown-orange capsules with white powder identified as sibutramine hydrochloride



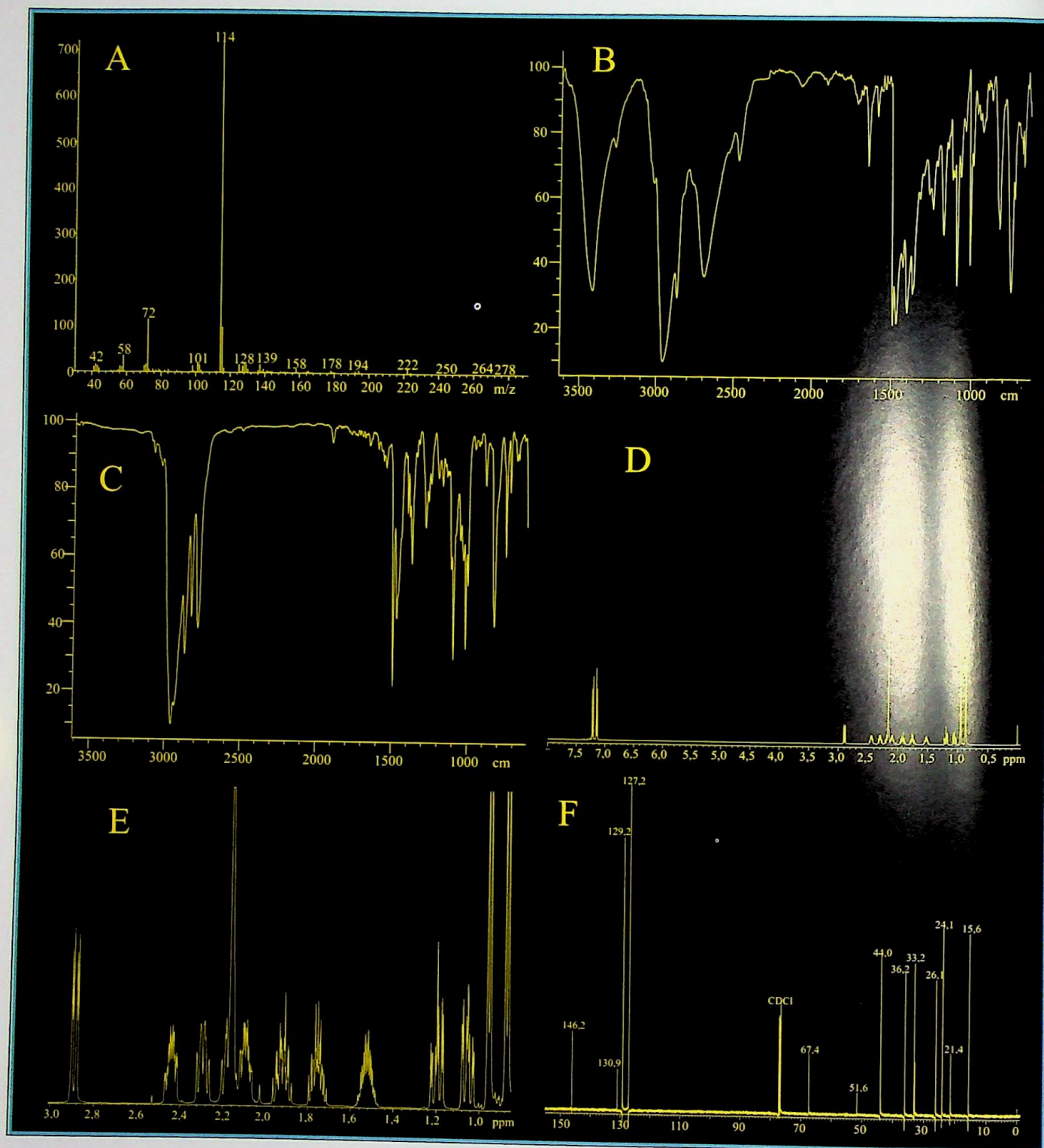
Ryc. 9. Kapsułki koloru brązowo-pomarańczowego zawierające chlorowodorek sibutraminy

Fig. 9. Brown-orange capsules containing sibutramine hydrochloride

Mimo zapewnień, że preparaty stworzono na bazie ziół, okazało się, że nie zawierały one żadnych substancji pochodzenia roślinnego, a ich głównym składnikiem był syntetyczny lek – chlorowodorek sibutraminy. Obecność sibutraminy potwierdzono po izolacji związku metodą ekstrakcji i dodatkowym oczyszczeniu ekstraktu za pomocą preparatywnej chromatografii kolumnowej na żelu krzemionkowym. Izolowany związek poddano badaniom z zastosowaniem chromatografii gazowej sprzężonej ze spektrometrią mas (GC-MS), spektroskopii w podczerwieni (IR) oraz protonowego (^1H NMR) i węglowego (^{13}C NMR) rezonansu magnetycz-

Podane na opakowaniu informacje dotyczące składu preparatu są więc nieprawdziwe, wprowadzają nabywców w błąd i stanowią zagrożenie dla ich zdrowia i życia. Pod postacią rzekomo roślinnego leku sprzedawana jest substancja syntetyczna nieznanej pochodzenia, nieznanej czystości i w nieznanej dawce. I właśnie ta nieznana, prawdopodobnie za każdym razem inna, zawartość sibutraminy stanowi w „roślinnych” preparatach największe zagrożenie dla zdrowia i życia nabywców. Najwyższa dopuszczalna dawka sibutraminy firmy Knoll Pharmaceutical Company wynosi 15 mg (zwykle lek stosuje się w dawkach niższych, 10 mg na dobę), a w preparacie badanym

- nadciśnienie płucne
- choroba wieńcowa serca, zapalenie wsierdza, utrwalona arytmia, przebyty zawał serca
- nieprawidłowości w pracy zastawek serca
- udar mózgu
- nadciężność (nadczynność tarczycy)
- jaskra z zamkniętym kątem przesączania
- drgawki
- przerost prostaty z zaleganiem moczu
- guz chromochłonny (pheochromocytoma)
- ciąża, okres karmienia
- wiek poniżej 18 i powyżej 65 roku życia



Ryc. 10. A – widmo MS (EI = 70 eV) sibutraminy; B – widmo IR chlorowodorku sibutraminy zmierzone w matrycy próbki; C – widmo IR sibutraminy w postaci zasady; D – widmo ^1H NMR sibutraminy w postaci zasady; E – wybrany fragment widma ^1H NMR obrazujący dokładnie region sygnałów protonów układu cyklobutyłowego i izobutyłowego; F – widmo ^{13}C NMR sibutraminy w postaci zasady

Fig. 10. A – Mass spectrum (EI=70 eV) of sibutramine; B – IR spectrum of sibutramine hydrochloride measured in the presence of matrix; C – IR spectrum of sibutramine base; D – ^1H NMR spectrum of sibutramine base; E – ^1H NMR spectrum of sibutramine base, selected region; F – ^{13}C NMR spectrum of sibutramine base

- nadwrażliwość na lek
- bulimia
- jadłowstręt psychiczny (anoreksja)
- choroba alkoholowa lub predyspozycja do niej.

Przyjmowanie sibutraminy przez osoby cierpiące na wymienione schorzenia może spowodować ciężkie zaburzenie zdrowia, a nawet zejście śmiertelne. Niebezpieczeństwo znacznie wzrasta, gdy pacjent, kupując „ziołowe” preparaty, nie wie, że kupuje sibutraminę.

Trzeba również pamiętać, że sibutramina, nawet w dawkach terapeutycznych, może u niektórych wrażliwych osób wywoływać niepożądane objawy uboczne, a zwłaszcza:

- reakcje alergiczne (trudności z oddychaniem, skurcz gardła, pokrzywka)
- obrzęki warg, języka, twarzy
- wysypienia (podskórne, krew, mocz, kale)
- krótki oddech
- nieregularna praca serca
- podwyższone ciśnienie krwi (silne bóle głowy, niewyraźne widzenie)
- bezsenność
- suchość w ustach i nieprzyjemny smak
- zaparcie
- zawroty głowy
- niepokój ruchowy
- nerwowość, lęk
- bóle w klatce piersiowej
- żółtaczka.

Objawy te ulegają nasileniu, gdy w wyniku zafałszowania terapeutycznej dawki leku zostaną przekroczone. I tu znowu stosowanie preparatów o nieznanym zawartości sibutraminy, nabytych na czarnym rynku, może wywołać fatalne skutki.

Okazuje się zatem, że nowy lek – sibutramina, dość skuteczny i jeśli go prawidłowo dawkować – stosunkowo bezpieczny, który przynosi nadzieję pacjentom pragnącym pozbyć się szkodliwej dla zdrowia nadwagi, staje się śmiertelnym zagrożeniem. Dzieje się tak zawsze, gdy wbrew zdrowemu rozsądkowi pacjenci korzystają z produktów dostarczanych na rynek przez nieodpowiedzialnych produ-

centów i dilerów kierujących się wyłącznie chęcią zysku.

Konieczne jest więc wprowadzenie skutecznej kontroli rynku (o działaniach zmierzających do jej ustanowienia autorzy pisali na początku artykułu), trzeba jednak pamiętać o prawie pacjentów do wyboru środków, którymi chcą się leczyć. Jeśli więc walka z fałszowaniem środków leczniczych ma być skuteczna, pacjenci – dobrze zorientowani w sytuacji panującej na rynku leków i świadomi niebezpieczeństwa, jakie im grozi – muszą być chronieni prawem.

zdj.: autorzy

BIBLIOGRAFIA

1. Abolfathi Z., Couture J., Vallee F., LeBel M., Tanguay M., Masson E.: A pilot study to evaluate the pharmacokinetics of sibutramine in healthy subjects under fasting and fed conditions, „J. Pharm. Pharmaceut. Sci.” 2004, nr 7, s. 345.
2. Arfken C.L., Schuster Ch.R., Johanson Ch.E.: Postmarketing surveillance of abuse liability of sibutramine, „Drug and Alcohol Dependence” 2003, nr 69, s. 169.
3. Barnes J., Teng L., Shaw D.: TCM: balancing choice and risk? „Pharmaceutical J.” 2004, nr 273, s. 342.
4. Błachut D., Siwińska-Ziółkowska A., Kobylecka A., Czarnocki Z.: Badania składu chińskich „ziołowych” preparatów wspomagających odchudzanie, Z Zagadnień Nauk Sądowych – w druku.
5. Błachut D., Siwińska-Ziółkowska A., Czarnocki Z., Szukalski B., Kobylecka A., Bykas-Strękowska M.: Identyfikacja N-desmetylosibutraminy w „naturalnych” produktach odchudzających produkcji chińskiej, XXIV Konferencja Toksykologów Sądowych, Wisła, 16–18 maja 2007.
6. Cairns T., Siegmund E.G., Rader B.R.: Identification of prescription drugs in adulterated Chinese herbal medicines, „Pharm. Research” 1987, nr 4, s. 126.
7. Chen J., Lu W., Zhang Q., Jiang X.: Determination of the active metabolite of sibutramine by liquid chromatography-electrospray ionization tandem mass spectrometry, „J. Chromatography B,

Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences” 2003, nr 785, s. 197.

8. Coletta D.K., Bates S.H., Jones R.B., Bailey C.J.: The sibutramine metabolite M2 improves muscle glucose uptake and reduces hepatic glucose output; preliminary data, „Diab. Vasc. Dis. Res.” 2006, nr 3, s. 186.

9. Colman E.: Anorectics on Trial: A Half Century of Federal Regulations of Prescription Appetite Suppressant, „Ann. Intern. Med.” 2005, nr 143, s. 380.

10. Declaration of Rome, Conclusions and Recommendations of the WHO International Conference on Combating Counterfeit Medicines, 18 Feb. 2006.

11. Fanghanel G., Cortinas J., Sanchez-Reyes L., Berber A.: A clinical trial of the use of sibutramine for the treatment of patients suffering essential obesity, „Int. J. Obes.” 2000, nr 24, s. 150.

12. Fijałek Z., Maurin J.K.: Problem leków sfałszowanych w krajach Unii Europejskiej oraz metody ich szybkiego wykrywania, „Terapia i Leki” 2007, nr 1, s. 12.

13. Fraser D.B., Tomlinson J., Turner J., Satzger R.D.: Determination of undeclared prescription drugs in black pearl products, „J. Food Drug Analysis” 1997, nr 5, s. 329.

14. Glick S.D., Haskew R.E., Naisso-neuve I.M., Carlson J.N.: Enantioselective behavioral effects of sibutramine metabolites, „European J. Pharmacol.” 2000, nr 397, s. 93.

15. Goldman J.A., Myerson G.: Chinese herbal medicine: camouflaged prescription antiinflammatory drugs, corticosteroids, and lead, „Art. Rheum.” 1991, nr 34, s. 1207.

16. Hakala K.S., Link M., Szotakova B., Skalova L., Kostianen R., Ketola R.A.: Metabolism of anti-obesity drug sibutramine in primary cultures of rat hepatocytes studied by LC-MS/MC, 17th International Mass Spectrometry Conference, Prague, 28 August 2006, Abstract No. MoP-170.

17. Hazenberg B.P.: Randomized, double-blind, placebo controlled, multicenter study of sibutramine in obese hypertensive patients, „Cardiology” 2000, nr 94, s. 152.

18. James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rossner S., Saris W.H., Gall L.F.: Effect of sibutramine on weight maintenance after weight

loss: a randomised trial, „Lancet” 2000, nr 256, s. 2119.

19. **Luque C.A., Rey J.A.:** The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug, „European J. Pharmacol.” 2002, nr 440, s. 119.

20. **Maurin J. K., Pluciński F., Mazurek A.P., Fijałek Z.:** The usefulness of simple X-ray powder diffraction analysis for counterfeit control – The Viagra example, „J. Pharmac. Biomed. Analysis” 2007, nr 43, s. 1514.

21. **Offerhaus L., Duke M.N.G., Smits H.M.:** „Herbal” medicines and rheumatoid arthritis, „Brit. Med. J.” 1979, nr 2, s. 668.

22. **Richardson D., Jones R., Bailey C.J.:** The primary amine metabolite of sibutramine stimulates lipolysis in adipocytes isolated from lean and obese mice and in isolated human adipocytes, *Horm. Metab. Res.*, 2006, nr 38, s. 727.

23. **Schuh L.M., Schuster C.R., Hopper J.A., Mendek C.M.:** Abuse liability assessment of sibutramine, „Psychopharmacology” 2000, nr 147, s. 339.

24. **Thevis M., Sigmund G., Schiffer A.K., Schanzer W.:** Determination of N-desmethyl and N-bidesmethyl metabolites of Sibutramine in doping control analysis using liquid chromatography-tandem

mass-spectrometry, „Eur. J. Mass Spectrom” 2006, nr 12, s. 129.

25. **Wen K.C.:** Chinese Herbal Medicines – Manufacturing Flaws and Misuse, „Forensic Sci. Rev.” 1998, nr 10, s. 68.

26. World Health Assembly, Counterfeit Drugs: Threat to Public Health, vol. 55, World Health Assembly, Geneva 2002.

27. **Zdrojewski T., Babiński Z., Bandosz P.:** Związek nadwagi i otyłości z podwyższonymi wartościami ciśnienia tętniczego w badaniach reprezentatywnych grup dorosłych Polaków w 1997 i 2002 roku (NATPOL II, NATPOL III), „Medycyna Metaboliczna” 2002, nr 4, s. 33.

Informujemy, że do nabycia są następujące publikacje Wydawnictwa CLK KGP z serii „Zeszyty Metodyczne”

Wybrane tendencje ruchu determinujące uzewnętrznianie się zjawiska powtarzalności w elementach konstrukcyjnych owali, trzonów oraz niektórych znaków diakrytycznych (ZM 1)	18 zł
Czynniki wpływające na zmiany wymiarowe podeszew (ZM 2)	10 zł
Kształtowanie się osobniczych cech pisma (ZM 3)	18 zł
Podstawy fizjologii węchu, uczenia się i etologii zwierząt (ZM 4)	15 zł
Deformacje pisma ręcznego (ZM 5)	18 zł
Analiza nieorganiczna w praktyce CLK KGP (ZM 10)	15 zł
Metody maskowania zapisów odręcznych (ZM 11)	15 zł
Czynniki wpływające na obraz pisma (ZM 12)	15 zł
Aktualne zagadnienia biologii kryminalistycznej (ZM 15)	16 zł
Wpływ czynników wolicjonalnych i pozawolicjonalnych na obraz podpisu (ZM 18)	13,5 zł
Wybrane zagadnienia dotyczące rekonstrukcji wypadków drogowych (ZM 19)	20 zł
Ślady małżowiny usznej (ZM 20)	16 zł
Wybuch i jego skutki – kryminalistyczne badania materiałów i urządzeń wybuchowych (ZM 21)	37 zł
Analiza DNA w systemie SGM PLUS (ZM 22)	22 zł
Portret pamięciowy – wybrane zagadnienia (ZM 23)	28 zł