

Rapid Screening for Synthetic Adulterant Drugs in Herbal Slimming Products

Marjan Khazan¹, Mehdi Hedayati², Farzad Kobarfard³, Sahar Askari⁴,
Fereidoun Azizi^{5*}

- 1- Ph.D. Candidate, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Associated Professor, Cellular & Molecular Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3- Associated Professor, Department of Medical Chemistry, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran
- 4- M.Sc. Student, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- Professor, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

*Corresponding Address: P.O.Code: 1985717443, Endocrine Research Center, Research Institute for Endocrine Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Email: Azizi@endocrine.ac.ir

Received: 12/Jan/2014, Accepted: 15/Mar/2014

Abstract

Objective: In recent years the use of herbal slimming supplements has increased in Iran. One problem may be the illegal inclusion of synthetic drugs by some manufacturers in these products. The aim of this study is to determine four undeclared synthetic adulterants in some herbal slimming products present in the Iranian market.

Methods: This survey study researched six common herbal slimming supplements that were obtained from the market. Supplements were purchased from Persian language advertising sites on satellite channels and the Internet. These products were analyzed by GC-MS for the detection of sibutramine, phenolphthalein, phenytoin and LC-MS for bumetanide.

Results: Three products contained phenolphthalein. Fast Slim and Original Super Slim carried the highest content of sibutramine - 57 µg per capsule for Fast Slim and 78 µg per capsule for Original Super Slim. Bumetanide was found in Herbaceous Essence, Green Lean Super Slim, Magic Slim and Fat loss. Other undisclosed components such as caffeine and pseudoephedrine were detected by GC-MS library search.

Conclusion: All herbal slimming products have been shown to contain undeclared synthetic adulterants. Increased public awareness of the risks of taking herbal weight-loss supplements is necessary.

Keywords: Herbal slimming, Adulterate, Sibutramine, Phenolphthalein, Synthetic

Modares Journal of Medical Sciences: *Pathobiology*, Vol 17, No 1, Spring 2014, Pages: 29-38

غربالگری سریع مواد ترکیبی غیر مجاز در داروهای لاغری گیاهی

مرجان خزان^۱، مهدی هدایتی^۲، فرزاد کبارفرد^۳، سحر عسکری^۴، فریدون عزیزی^{۵*}

۱- دانشجوی دکتری تخصصی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- دانشیار، گروه شیمی پزشکی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- دانشجوی کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- استاد، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

*آدرس نویسنده مسئول: ایران، تهران، کدپستی: ۱۹۸۵۷۱۷۴۴۳، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز، پژوهشکده علوم غدد درون ریز و متابولیسم

Email: Azizi@endocrine.ac.ir

پذیرش مقاله: ۹۲/۱۲/۲۶

دریافت مقاله: ۹۲/۱۱/۰۲

چکیده

هدف: در سال‌های اخیر استفاده از مکمل‌های لاغری گیاهی در ایران در حال افزایش است که به دلیل استفاده برخی از تولید کنندگان از مواد ترکیبی غیرمجاز در محصولات خود می‌تواند مشکل‌ساز شود. هدف این تحقیق بررسی ۴ ماده غیر مجاز ذکر نشده روی برجسب در شش مکمل لاغری گیاهی رایج در بازار تهران در سال ۱۳۹۰ بود.

مواد و روش‌ها: تحقیق به روش توصیفی انجام گرفت. در این مطالعه ۶ محصول لاغری گیاهی بعد از تبلیغ و آگهی در کانال‌های فارسی زبان ماهواره و اینترنت تهیه شد. احتمال وجود ۴ کلاس دارویی سیبوترامین، فنی توین، فنل فتالین و بومتانید برای کاهش وزن در این محصولات وجود داشت که از روش‌های کروماتوگرافی گاز-طیفسنجی جرمی (GC-MS) برای بررسی سیبوترامین، فنی توین، فنل فتالین و کروماتوگرافی مایع-طیفسنجی جرمی (LC-MS) برای بررسی بومتانید استفاده شد.

نتایج: در سه مکمل لاغری گیاهی فنل فتالین وجود داشت. بیشترین مقدار سیبوترامین در Original super slim و Fast Slim به مقدار ۷۸ و ۵۷ میکروگرم در هر کپسول بود. در Fat loss، Magic slim، Green Lean Super Slim و Herbaceous Essence بومتانید وجود داشت. مواد غیر مجاز دیگری مثل کافئین، سودوافدرین، تئوبرومین و تنوتیت با استفاده از کتابخانه دستگاه GC-MS تشخیص داده شد.

نتیجه‌گیری: تمامی داروهای لاغری گیاهی حاوی مواد غیر مجاز مصنوعی بودند که روی برجسب محصولات ذکر نشده بود. مسئولین بهداشتی باید مردم را نسبت به مصرف مکمل‌های لاغری گیاهی و عوارض ناشی از آن‌ها آگاه سازند.

کلیدواژه‌ها: مکمل‌های لاغری گیاهی، مواد ترکیبی غیر مجاز، سیبوترامین، فنل فتالین

مجله علوم پزشکی مدرس: آسیب‌شناسی زیستی، دوره ۱۷، شماره ۱، بهار ۱۳۹۳، صفحات: ۲۹-۳۸

مقدمه

امروزه استفاده از داروهای لاغری گیاهی به‌عنوان درمان و پیشگیری از چاقی در سراسر جهان رو به افزایش است [۱، ۲]. گیاهی و طبیعی است و می‌تواند به‌عنوان یک روش بی‌خطر و

داروهای لاغری گیاهی تقلبی

ندارد [۵]. بازاریابی و فروش این مکمل‌ها در اینترنت و کانال‌های ماهواره‌ای کنترل نمی‌شود و همچنین قبل از تبلیغ و فروش این محصولات در بازار از نظر آزمون کنترل، ایمنی و تأیید آن‌ها بررسی نمی‌شوند. با توجه به موارد ذکر شده، این مطالعه به منظور تعیین و اندازه‌گیری چهار ماده غیر مجاز مصنوعی ذکر نشده روی پرچسب در شش محصول رایج لاغری گیاهی که در حال حاضر در بازار ایران به فروش می‌رسد، انجام شد.

مواد و روش‌ها

نمونه‌ها

تحقیق به روش توصیفی (Survey) انجام شد. بعد از تبلیغات، شش نمونه انتخاب و از بازار خریداری شد. این محصولات به‌طور عمده از چین و برخی از کشورهای آسیای جنوب شرقی، به‌عنوان مکمل‌های گیاهی و طبیعی به شکل کپسول (Fast Slim, Original super slim, Magic slim, Fat loss) و (Herbaceous Essence و Green Lean Super Slim) وارد می‌شود. دوز توصیه شده توسط کارخانه سازنده ۲-۳ کپسول در روز بود. از هر نمونه دو عدد انتخاب شد و در نهایت ۱۲۰ نمونه در نظر گرفته شد. این نمونه‌ها به آزمایشگاه پژوهشی دانشکده داروسازی دانشگاه شهید بهشتی انتقال داده شد. این مکمل‌های لاغری گیاهی رایج با استفاده از روش کروماتوگرافی گازی-جرمی (GC-MS) و کروماتوگرافی مایع-طیف سنجی جرمی (GC-MS Liquid Chromatography-Mass Spectrometry: LC-) تجزیه و تحلیل شد. برای غربالگری سیبوترامین، فنل فتالین و فنی توین روش GC-MS و برای غربالگری بومتانید از روش LC-MS استفاده شد.

مواد شیمیایی

استانداردهای سیبوترامین، فنل فتالین، بومتانید و فنی

مؤثر در درمان چاقی در نظر گرفته شود [۳، ۴]. از آن‌جا که این محصولات گیاهی تقلبی به‌صورت غیر قانونی ساخته می‌شود، ایمنی، اثربخشی و کنترل کیفیت آن‌ها تأیید نشده است [۵، ۶]. وجود مواد مصنوعی و آنالوگ‌های دارویی در فرمولاسیون تقلبی محصولات لاغری گیاهی می‌تواند سلامتی افراد را به خطر بیاندازد که باعث می‌شود سازمان‌های بهداشتی در سراسر جهان نگرانی‌های زیادی نسبت سلامتی مصرف‌کنندگان داشته باشند [۴، ۷]. بنابراین سازمان بهداشت جهانی [۸]، اداره غذا و دارو، آژانس دارویی اروپا، چند دستورالعمل برای استفاده درست، مناسب و ایمن از داروهای گیاهی صادر کردند [۹، ۱۰]. دکاروالهو (de Carvalho) و همکارانش [۵] نشان دادند که بیشترین کلاس دارویی مورد استفاده در فرمولاسیون مکمل‌های لاغری گیاهی تقلبی شامل کاهش دهنده اشتها [سیبوترامین (Sibutramine)، ریمونابانت (Rimonabant)]، ضد اضطراب [بنزودیازپین‌ها (Benzodiazepines)]، ضد افسردگی [فلوکستین (Fluoxetine)]، ادرار آور [فوروزماید (Furosemide)] و ملین [فنل فتالین (Phenolphthalein)] می‌باشند. علاوه بر این؛ وجود کلاس دارویی دیگر مانند افسردین (Ephedrine)، بومتانید (Bumetanide) [۱۱]، فنی توین (Phenytoin)، کافئین (Caffeine) و هورمون‌های تیروئید در فرمولاسیون لاغری اخیراً در هلند [۱۲]، انگلستان [۱۳]، آمریکا [۱۴] و ایران [۱۵] گزارش شده است. متأسفانه در مصرف‌کنندگان مکمل‌های لاغری گیاهی، عوارض و مشکلات بالینی بسیاری مانند بیماری‌های قلبی عروقی [۱۴] و اختلالات کبدی [۱۶، ۱۷]، تغییرات خلق و خوی و روانی (هیجان، بی‌قراری، گیجی، افسردگی و حتی گاهی اوقات افکار خودکشی) [۱۵، ۱۸، ۱۹] گزارش شده است.

داروهای لاغری گیاهی در مغازه گیاهی و عطاری‌ها به فروش می‌رسد؛ همچنین با آگهی در کانال‌های ماهواره‌ای فارسی زبان یا اینترنت محصولات به‌صورت مستقیم به مصرف‌کنندگان تحویل داده می‌شود [۲]. یکی از مشکلات این است که معمولاً یک گیاه‌شناس (کسی که در تولید، توزیع و استفاده از درمان‌های گیاهی) آموزش و تحصیلات مناسب مورد نیاز را

توین از Sigma-Aldrich (آلمان) تهیه شد. متانول مورد استفاده در این تحقیق از Merck (آلمان) خریداری شد.

آماده‌سازی نمونه

یک کپسول به صورت تصادفی از هر محصول گیاهی انتخاب شد. پودر کپسول‌ها برای توزین خالی شد. ۱۰ میلی‌لیتر متانول به ۵ میلی‌گرم پودر همگن از هر کپسول اضافه شد سپس به مدت ۳۰ دقیقه با استفاده از چرخاننده (روتاتور) آزمایشگاه محلول یکنواختی حاصل گردید. و بعد محلول مورد نظر به مدت ۱۰ دقیقه با سرعت ۸۰۰۰ دور در دقیقه سانتریفیوژ شد و با عبور از فیلتر صاف گردید. مایع رویی برای بررسی جمع‌آوری شد. محدوده کالیبراسیون خطی برای تمام ترکیبات بین ۱-۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. پایین‌ترین حد سنجش کمی (Lower Limit of Quantification) برای تمام ترکیبات ۵ نانوگرم بر میلی‌لیتر به دست آمد.

همه ترکیبات به جز بومتانید، درستی (به‌طور متوسط ۹۵/۶ درصد) و دقت [به‌طور متوسط ۶/۷ درصد RSD (Relative Standard Deviation)] بسیار بالایی داشت. بومتانید دارای درستی (به‌طور متوسط ۸۷/۲ درصد) و دقت (۱۱ درصد RSD) بود.

اندازه‌گیری

برای بررسی بومتانید در نمونه‌ها از روش کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی (LC-Mass) استفاده شد، دستگاه LC-Mass از نوع Agilent سری ۱۲۰۰ و آشکارساز آن نیز Agilent سری ۶۴۱۰ بود (Agilent Technologies Inc، آمریکا). در روش کروماتوگرافی مایع، فاز متحرک متانول/آب (۹۰:۱۰) و بافر آمونیوم فرمات (۲ میلی‌مول، pH=۲/۴) بود. سرعت جریان ۰/۳۵ میلی‌لیتر بر دقیقه، درجه حرارت ۵۵ درجه سانتی‌گراد، دمای خشک ۳۵۰ درجه سانتی‌گراد و سرعت جریان گاز خشک ۱۲ لیتر بر دقیقه بود. به‌منظور بررسی سیبوترامین، فنول فتالین و فنی توین در

نمونه‌ها از روش کروماتوگرافی گازی-طیف‌سنجی جرمی (Agilent 7000, Triple Quaed, GC7890A) با ستون HP-5 (طول ستون ۳۰ متر، قطر داخلی ستون ۲۵۰ میکرومتر، ضخامت فاز ثابت ۰/۲۵ میکرومتر) به‌عنوان فاز ثابت استفاده شد. هلیوم به‌عنوان فاز متحرک با سرعت ۱ میلی‌لیتر بر دقیقه اندازه‌گیری شد. دمای ابتدایی آن ۵۰ درجه سانتی‌گراد برای ۲ دقیقه بود، و سپس تا ۲۹۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۰ دقیقه افزایش یافت. درجه حرارت انژکتور و آشکارساز، به ترتیب ۲۵۰ و ۳۰۰ درجه سانتی‌گراد تنظیم شد. شناسایی ترکیبات غیر مجاز در نمونه‌ها توسط مقایسه زمان بازداری و مقایسه آن‌ها با طیف‌های جرمی استاندارد موجود در کتابخانه‌های کامپیوتری (NIST، و Wiley 275) و مراجع معتبر انجام شد.

این مطالعه در کمیته اخلاق پزشکی پژوهشکده علوم غدد درون ریز بررسی و تصویب شد و مطابق با موارد پیمان هلسینکی بود. هزینه‌های این مطالعه از سوی پژوهشکده علوم غدد درون ریز دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی پرداخت شد (کد طرح ۴۰۴). نویسنده مسئول به تمامی داده‌ها دسترسی داشت و تصمیم گیرنده نهایی در مورد چگونگی انتشار یافته‌های مطالعه بود.

نتایج

با وجود ادعای تولیدکنندگان مکمل‌های لاغری گیاهی مبنی بر اینکه محصولات فقط شامل مواد گیاهی است که روی برچسب آن‌ها ذکر شده، مواد ترکیبی دیگری نیز در آن‌ها (جدول ۱) پیدا شد. سیبوترامین، فنل فتالین، بومتانید و فنی توین به ترتیب در شش، سه، پنج و دو نوع مکمل‌های لاغری گیاهی یافت شد. همچنین با استفاده از کتابخانه‌های کامپیوتری (NIST، Wiley 275)، کافئین، سودوافدرین (Pseudoephedrine) و آمفپرامون (Amfepramone) نیز به ترتیب در دو، یک و یک نوع از مکمل‌های لاغری گیاهی شناسایی شد. شناسایی براساس زمان بازداری و یون‌های مولکولی مشاهده شده به روش یونیزاسیون بمباران الکترونی و طیف‌سنجی جرمی (Electron Ionization-

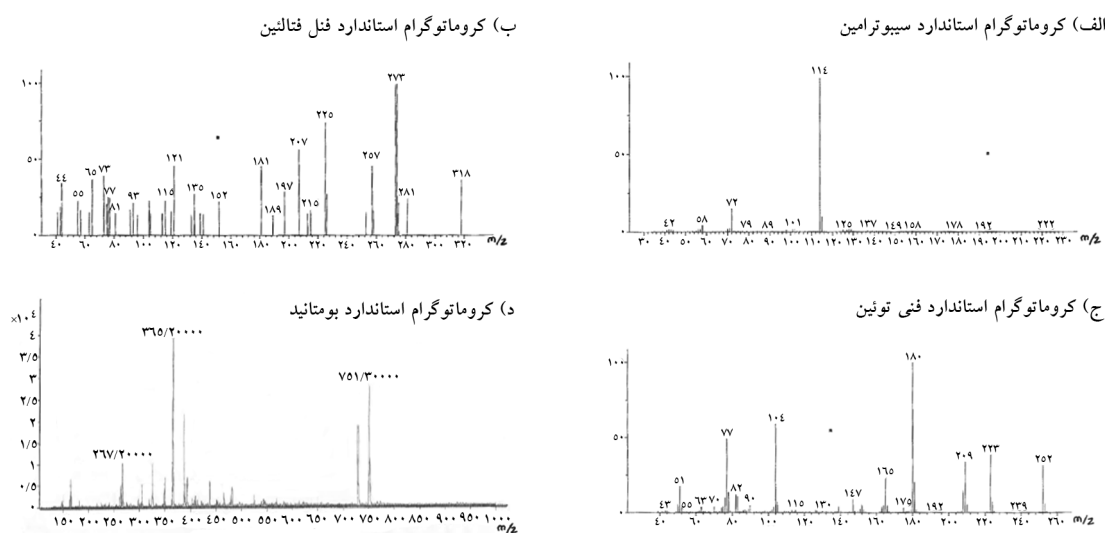
داروهای لاغری گیاهی تقلبی

کروماتوگرام (الف) و طیف جرمی برای کافئین (ب)، سودوافدرین (ج) به دست آمد که در شکل ۲ نشان داده شده است. همچنین در شکل ۳ با استفاده از GC-MS کروماتوگرام (الف) کپسول لاغری Fat loss و طیف جرم به دست آمده از آمفیرامون (ب) نشان داده شده است.

Mass Spectrophotometry: EI-MS انجام شد. طیف توده‌ای از محلول‌های استاندارد سیبوترامین (الف)، فنل فتالین (ب) و فنی توپین (ج) با روش GC-MS و بومتانید (د) با روش LC-MS به دست آمد (شکل ۱). با استفاده از GC-MS برای کپسول لاغری Herbaceous Essence

جدول ۱ خلاصه مواد غیر مجاز بررسی شده موجود در شش کپسول لاغری گیاهی

نام محصول	کمی	ترکیبات غیرمجاز دوز (میلی‌گرم/کپسول)	کیفی
Herbaceous Essence	سیبوترامین	۳۰	
	فنل فتالین	۱۱۶۷	کافئین
	بومتانید	۲/۳	سودوافدرین
	فنی توپین	۰/۱	
Magic Slim	سیبوترامین	۶	
	فنل فتالین	۲۳۳/۸	کافئین
Green Lean Super Slim	بومتانید	۲	
	سیبوترامین	۱۵	-
Original Super Slim	بومتانید	۳/۸	
	سیبوترامین	۷۸	-
Fast Slim	فنل فتالین	۸۲۵	-
	سیبوترامین	۵۷	-
Fat Loss	سیبوترامین	۴۶	
	بومتانید	۰/۸۲	آمفیرامون
	فنی توپین	۰/۸۶	



شکل ۱ طیف توده‌ای از محلول‌های استاندارد سیبوترامین (الف)، فنل فتالین (ب) و فنی توپین (ج) با روش GC-MS و بومتانید (د) با روش LC-MS

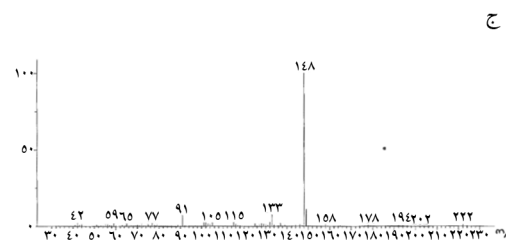
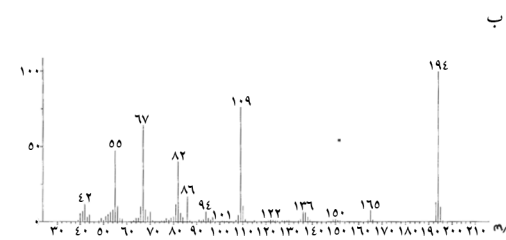
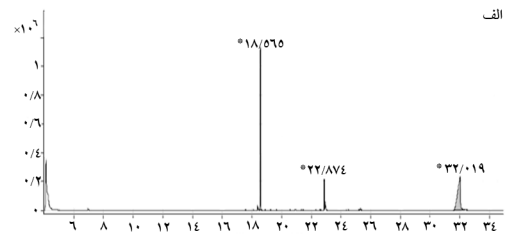
بحث

نتایج این مطالعه وجود موادهای ترکیبی غیر مجاز را در مکمل‌های لاغری گیاهی تقلبی رایج در بازار ایران نشان داد. در این کپسول‌های لاغری گیاهی سیبوترامین، فنل فتالین، بومتانید، فنی توین به صورت کمی و کافئین، سودوافدرین و آمفپرامون نیز به صورت کیفی در این مکمل‌ها شناسایی و تعیین شد.

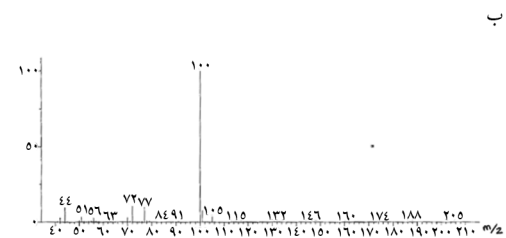
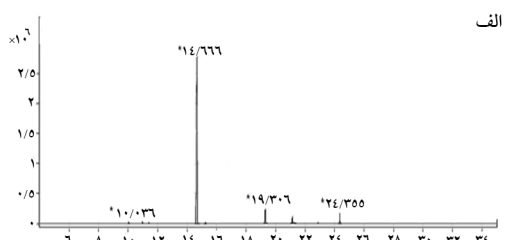
با توجه به اینکه نام مواد غیر مجاز ترکیبی موجود در این مکمل‌ها روی برچسب ذکر نشده است، مصرف کنندگان نسبت به عوارض جانبی و مشکلات سلامتی ناشی از مصرف این کپسول‌های گیاهی بی‌اطلاع می‌مانند. آن‌ها بر این باورند که محصول طبیعی است و از عوارض خطرناکی که می‌تواند توسط این محصولات بدون مجوز که غیر قانونی وارد کشور شده، غافلند. تولید کنندگان برای تأثیر بیشتر کاهنده‌های وزن و ایجاد رضایت در مصرف کنندگان، به‌طور غیر قانونی مواد ترکیبی غیر مجاز را به محصولاتشان اضافه می‌کنند [۱۰، ۱۲].

سیبوترامین اغلب به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین مواد غیر مجاز در فرمولاسیون کپسول‌های لاغری گیاهی [۵، ۱۲، ۲۰-۲۲] گزارش شده است؛ رایج‌ترین عارضه، افزایش پیامدهای قلبی و عروقی، نارسایی قلبی و مرگ ناگهانی است [۱۰، ۲۳]. به همین علت از بازار آمریکا، انگلستان، اتحادیه اروپا، استرالیا، کانادا و برخی از کشورهای آسیایی حذف شد. همچنین برخی از مطالعات نشان دادند که سیبوترامین با تغییرات روانی و خلق و خوی در مصرف کنندگان همراه است [۱۸، ۲۴]. با این حال در ایران سیبوترامین هنوز هم به‌عنوان دارو با محدوده دوز ۵-۱۵ میلی‌گرم یک بار در روز تجویز می‌شود [۲۵] که نیاز به نظارت و پیگیری منظم بیمار دارد. از سوی دیگر؛ دوز توصیه شده کپسول‌های لاغری گیاهی، ۲-۳ قرص در روز بود که بالاتر از دوز درمانی در نظر گرفته شده برای سیبوترامین است (جدول ۱).

ماده غیر مجاز بعدی فنل فتالین ملین است که چند سال پیش به دلیل سرطان‌زا بودنش (سرطان روده بزرگ) از رده



شکل ۲ کروماتوگرام کپسول لاغری Herbaceous Essence (الف) و طیف جرمی برای کافئین (ب)، سودوافدرین (ج) با استفاده از GC-MS



شکل ۳ کروماتوگرام کپسول لاغری Fat loss (الف) و طیف جرم آمفپرامون (ب) با استفاده از GC-MS

داروهای لاغری گیاهی تقلبی

آمفیرامون و یک بیماری شدید روانی فکر می‌کنند، چرا که در سال ۱۹۹۳ بیماری روانی بعد از مصرف این دارو گزارش شده است [۳۵]. اقدام قانونی علیه این دارو همچنان وجود دارد، و چندین بار از بازار دارویی حذف شد ولی متأسفانه دوباره در دسترس قرار گرفت [۱۳].

بنابراین ممکن است از برخی ترکیبات مجازش مانند فنی توین و کافئین با دوزهای مناسب در محصولات گیاهی تقلبی استفاده کنند که وجود آن‌ها برای کاهش وزن غیر مجاز بوده و تجویز نمی‌شوند.

از آن‌جا که آنالوگ داروی ضد چاقی به این محصولات محدود نمی‌شود، محققان حاضر قادر به تجزیه و تحلیل و بحث در مورد تمام مکمل‌های لاغری گیاهی تقلبی در بازار ایران نبودند. مهم‌ترین محدودیت این مطالعه عدم دسترسی به نمونه‌های سرم مصرف‌کنندگان برای تشخیص مواد غیر مجاز بود و اطلاعات به‌دست آمده تنها مربوط به کپسول‌های لاغری گیاهی بود.

در حال حاضر استفاده از فرمولاسیون‌های لاغری گیاهی به دلیل تبلیغات گمراه‌کننده در اینترنت و رسانه‌ها برای درمان چاقی افزایش یافته است، محصولات لاغری تقلبی بالاترین خطر برای سلامت مصرف‌کنندگان محسوب می‌شود بنابراین وزارت بهداشت باید در مورد این محصولات به مردم هشدار دهد. اثربخشی و ایمنی داروهای لاغری گیاهی باید آزمایش شود و بعد از کنترل دقیق طبق مقررات بازاریابی و فروش، برای بازار ایران توصیه شود.

تشکر و قدردانی

با تشکر و سپاس از پرسنل آزمایشگاه (بخش کروماتوگرافی مایع-طیف‌سنجی جرمی و بخش کروماتوگرافی گاز-طیف‌سنجی جرمی) دانشکده داروسازی شهید بهشتی که در اجرای این طرح ما را یاری نمودند.

دارویی حذف شد [۱۲، ۲۶]. از این رو مصرف مقدار زیاد فنل فتالین خطر سرطان را در مصرف‌کننده افزایش می‌دهد. فنل فتالین همراه با سیبوترامین در چند فرمولاسیون‌های لاغری گیاهی گزارش شده است [۵، ۱۲، ۲۶]. بومتانید به‌عنوان یک ادرار آور، مانند ملین‌ها داروی مؤثر و مناسبی برای کاهش وزن نمی‌باشد و دارای عوارض جانبی می‌باشد. [۳، ۲۷]. اگر چه این دارو به‌عنوان در ایران تجویز نمی‌شود، ولی ورزشکاران در آریزونا از ادرار آورها برای کاهش وزن و عاملی برای مخفی کردن دوپینگشان استفاده می‌کنند [۱۱]. فنی توین به مقدار بسیار کم در برخی از این مکمل‌های لاغری گیاهی یافت شد. در مطالعه حاضر میزان فنی توین از دوز دارویی تجویزی کمتر بود اما مصرف همزمان آن با ادرار آورها و سیبوترامین می‌تواند آثار مضر آن را افزایش دهد [۱۲].

کافئین، سودوافدرین و تیوبرومین نیز به‌عنوان ضد اشتها برای کاهش وزن گزارش شده است [۱۷، ۲۸-۳۰]. استفاده از کافئین در دوزهای بالا یا در ترکیب با مواد محرک دیگر سلامت مصرف‌کنندگان را به‌طور جدی تهدید می‌کند و عوارض جانبی از قبیل فشار خون بالا، سکته قلبی، سکته مغزی، تشنج، و مرگ را افزایش می‌دهد [۱۷، ۳۱، ۳۲]. بنابراین این دسته دارویی نیز باید به‌عنوان مواد غیر مجاز در فرمولاسیون لاغری گیاهی در نظر گرفته شود.

در سال‌های اخیر استفاده از مشتقات گزانتین‌ها (Xanthines) (کافئین و تیوبرومین) به‌عنوان مواد غیر مجاز در محصولات لاغری گیاهی و نوشابه‌های انرژی‌زا رو به افزایش است. شایع‌ترین مشکلات محصولات گیاهی؛ تقلب در تهیه و تولید، غیر استاندارد بودن، استفاده از دوزهای دارویی غیر مجاز و برچسب نامناسب می‌باشد [۳۳، ۳۴].

یکی دیگر از داروهای محرک آمفیرامون است که به‌عنوان یک ضد اشتها در مکمل‌های گیاهی تقلبی استفاده می‌شود که ممکن است مشکلات جدی قلبی و ریوی در برخی از مصرف‌کنندگان [۸] ایجاد کند. همچنین پزشکان به ارتباط احتمالی بین

منابع

- [1] Bodeker G, Kronenberg F. A public health agenda for traditional, complementary, and alternative medicine. *Am J Public Health* 2002; 92(10): 1582-91.
- [2] Morris CA, Avorn J. Internet marketing of herbal products. *JAMA* 2003; 290(11): 1505-9.
- [3] Al-Safi SA, Ayoub NM, Ayoub AM, Al-Momany E, Al-Doghim I, Al-Balas M, Alkofahi AS, Aboul-Enein FH, Aboul-Enein BH. Public awareness of the abuse of herbs and drugs to decrease body weight: a novel national survey in Jordan. *J Public Health* 2008; 16: 205-13.
- [4] Ernst E. Adulteration of Chinese herbal medicines with synthetic drugs: a systematic review. *J Intern Med* 2002; 252(2): 107-13.
- [5] de Carvalho LM, Martini M, Moreira AP, de Lima AP, Correia D, Falcão T, Garcia SC, de Bairos AV, do Nascimento PC, Bohrer D. Presence of synthetic pharmaceuticals as adulterants in slimming phytotherapeutic formulations and their analytical determination. *Forensic Sci Int* 2011; 204(1-3): 6-12.
- [6] Deng JF. Clinical and laboratory investigations in herbal poisonings. *Toxicology* 2002; 181-182: 571-6.
- [7] Bogusz MJ, Hassan H, Al-Enazi E, Ibrahim Z, Al-Tufail M. Application of LC-ESI-MS-MS for detection of synthetic adulterants in herbal remedies. *J Pharm Biomed Anal* 2006; 41(2): 554-64.
- [8] Pharmaceuticals: Restrictions in use and availability. *Essential Drugs and Medicines- Quality Assurance and Safety of Medicines, Health Technology and Pharmaceuticals, World Health Organization, 2001; Available at: <http://archives.who.int/tbs/qual/s2203e.pdf>*
- [9] Calapai G. European legislation on herbal medicines: a look into the future. *Drug Saf* 2008; 31(5): 428-31.
- [10] WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. *World Health Organisation, 2004; Available at: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s7148e/s7148e.pdf>*
- [11] Hoggan AM, Shelby MK, Crouch DJ, Borges CR, Slawson MH. Detection of bumetanide in an over-the-counter dietary supplement. *J Anal Toxicol* 2007; 31(9): 601-4.
- [12] Venhuis BJ, Zwaagstra ME, van den Berg JDJ, Wagenaar HWG, van Riel AJHP, Barends DM, Kaste D. Trends in drug substances detected in illegal weight-loss medicines and dietary supplements. A 2002-2007 survey and health risk analysis. *RIVM Report 370030002, 2009; Available at: http://vorige.nrc.nl/multimedia/dynamic/00213/370030002_213599a.pdf*
- [13] Anti-obesity drugs. Guidance on appropriate prescribing and management. A report of the Nutrition Committee of the Royal College of Physicians of London. 2003; Available at: http://www.rcplondon.ac.uk/sites/default/files/documents/anti-obesity_reportweb.pdf
- [14] Nazeri A, Massumi A, Wilson JM, Frank CM, Bensler M, Cheng J, Saeed M, Rasekh A, Razavi M. Arrhythmogenicity of weight-loss

- supplements marketed on the Internet. *Heart Rhythm* 2009; 6(5): 658-62.
- [15] Khazan M, Hedayati M, Askari S, Azizi F. Adulteration of products sold as Chinese Herbal medicines for weight loss with thyroid hormones and PCP. *Journal of Herbal Medicine* 2013; 3(1): 39-43.
- [16] Calixto JB. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res* 2000; 33(2): 179-89.
- [17] Yuen YP, Lai CK, Poon WT, Ng SW, Chan AY, Mak TW. Adulteration of over-the-counter slimming products with pharmaceutical analogue--an emerging threat. *Hong Kong Med J* 2007; 13(3): 216-20.
- [18] Cordeiro Q, Vallada H. Sibutramine-induced mania episode in a bipolar patient. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5(3): 283-4.
- [19] Taflinski T, Chojnacka J. Sibutramine-associated psychotic episode. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 2057-8.
- [20] Zou P, Oh SS, Kiang KH, Low MY, Bloodworth BC. Detection of sibutramine, its two metabolites and one analogue in a herbal product for weight loss by liquid chromatography triple quadrupole mass spectrometry and time-of-flight mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 2007; 21(4): 614-8.
- [21] Luque CA, Rey JA. The discovery and status of sibutramine as an anti-obesity drug. *Eur J Pharmacol* 2002; 440(2-3): 119-28.
- [22] Jung J, Hermanns-Clausen M, Weinmann W. Anorectic sibutramine detected in a Chinese herbal drug for weight loss. *Forensic Sci Int* 2006; 161(2-3): 221-2.
- [23] Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, Dallongeville J, De Backer G, Ebrahim S, Gjelsvik B, Herrmann-Lingen C, Hoes A, Humphries S, Knapton M, Perk J, Priori SG, Pyorala K, Reiner Z, Ruilope L, Sans-Menendez S, Op Reimer WS, Weissberg P, Wood D, Yarnell J, Zamorano JL, Walma E, Fitzgerald T, Cooney MT, Dudina A, Vahanian A, Camm J, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Funck-Brentano C, Filippatos G, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Tendera M, Widimsky P, Zamorano JL, Altiner A, Bonora E, Durrington PN, Fagard R, Giampaoli S, Hemingway H, Hakansson J, Kjeldsen SE, Larsen ML, Mancia G, Manolis AJ, Orth-Gomer K, Pedersen T, Rayner M, Ryden L, Sammut M, Schneiderman N, Stalenhoef AF, Tokgözoğlu L, Wiklund O, Zampelas A; European Society of Cardiology (ESC); European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR); Council on Cardiovascular Nursing; European Association for Study of Diabetes (EASD); International Diabetes Federation Europe (IDF-Europe); European Stroke Initiative (EUSI); International Society of Behavioural Medicine (ISBM); European Society of Hypertension (ESH); European Society of General Practice/Family Medicine (ESGP/FM/WONCA); European Heart Network (EHN). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. Fourth Joint Task Force of the

- European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14 Suppl 2: E1-40.
- [24] Nisoli E, Carruba MO. An assessment of the safety and efficacy of sibutramine, an anti-obesity drug with a novel mechanism of action. *Obes Rev* 2000; 1(2): 127-39.
- [25] Luque CA, Rey JA. Sibutramine: a serotonin-norepinephrine reuptake-inhibitor for the treatment of obesity. *Ann Pharmacother* 1999; 33(9): 968-78.
- [26] Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, Shapiro S. Phenolphthalein laxatives and risk of cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(23): 1943-4.
- [27] Martin M, Schlabach G, Shibinski K. The Use of Nonprescription Weight Loss Products Among Female Basketball, Softball, and Volleyball Athletes from NCAA Division I Institutions: Issues and Concerns. *J Athl Train* 1998; 33(1): 41-4.
- [28] Zaacks SM, Klein L, Tan CD, Rodriguez ER, Leikin JB. Hypersensitivity myocarditis associated with ephedra use. *J Toxicol Clin Toxicol* 1999; 37(4): 485-9.
- [29] Theoharides TC. Sudden death of a healthy college student related to ephedrine toxicity from a ma huang-containing drink. *J Clin Psychopharmacol* 1997; 17(5): 437-9.
- [30] Haller CA, Benowitz NL. Adverse cardiovascular and central nervous system events associated with dietary supplements containing ephedra alkaloids. *N Engl J Med* 2000; 343(25): 1833-8.
- [31] Holmgren P, Nordén-Pettersson L, Ahlner J. Caffeine fatalities--four case reports. *Forensic Sci Int* 2004; 139(1): 71-3.
- [32] Cannon ME, Cooke CT, McCarthy JS. Caffeine-induced cardiac arrhythmia: an unrecognized danger of healthfood products. *Med J Aust* 2001; 174(10): 520-1.
- [33] Gomez MR, Cerutti S, Sombra LL, Silva MF, Martínez LD. Determination of heavy metals for the quality control in Argentinian herbal medicines by ETAAS and ICP-OES. *Food Chem Toxicol* 2007; 45(6): 1060-4.
- [34] Chan K. Some aspects of toxic contaminants in herbal medicines. *Chemosphere* 2003; 52(9): 1361-71.
- [35] Little JD, Romans SE. Psychosis following readministration of diethyl propion: a possible role for kindling? *Int Clin Psychopharmacol* 1993; 8(1): 67-70.