

Научно обоснованное мнение о безопасности кофеина¹

Европейская организация по безопасности пищевых продуктов (EFSA), Парма, Италия

Комиссия EFSA по диетическим продуктам, питанию и аллергиям^{2,3}

На основе запроса Комиссии Европейского союза Комиссию EFSA по диетическим продуктам, питанию и аллергиям (NDA) попросили высказать научно обоснованное мнение о безопасности кофеина, включая рекомендацию относительно поступления кофеина из всех источников, которое не вызывает опасений о вредных воздействиях на здоровье общей популяции и её подгрупп. Также необходимо оценить возможные взаимодействия между кофеином и другими компонентами так называемых «энергетических напитков», алкоголя, *p*-синефрином и физической нагрузкой. Разовые дозы кофеина вплоть до 200 мг (около 3 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг) не вызывают опасений о безопасности. Такое же количество не вызывает опасений о безопасности при потреблении менее чем за 2 часа до интенсивной физической нагрузки в нормальных условиях окружающей среды. Другие компоненты «энергетических напитков» в типичных концентрациях в таких напитках (около 300–320, 4000 и 2400 мг/л кофеина, таурина и *D*-глюкуроно- γ -лактона соответственно), а также алкоголь в дозах вплоть до 0,65 г/кг массы тела не оказывают воздействия на безопасность разовых доз кофеина вплоть до 200 мг. Регулярное потребление кофеина в дозах вплоть до 400 мг в день не вызывает опасений о безопасности небеременных взрослых. Регулярное потребление кофеина в дозах вплоть до 200 мг в день беременными женщинами не вызывает опасений о безопасности плода. Разовые дозы кофеина и регулярное потребление кофеина в количествах вплоть до 200 мг кормящими грудью женщинами не вызывает опасений о безопасности младенцев на грудном вскармливании. Что касается детей и подростков, имеющейся информации недостаточно, чтобы установить безопасный уровень поступления кофеина. Комитет считает, что для этих подгрупп населения основанием для определения безопасных разовых доз кофеина и его суточного поступления при регулярном употреблении может служить поступление кофеина в количествах, не вызывающих опасений, определённое для взрослых (5,7 мг/кг массы тела в день) с консервативным уменьшением вдвое. Таким образом для детей и подростков количество кофеина 3 мг/кг массы тела в день можно полагать не вызывающим опасений при регулярном и разовом употреблении.

Ключевые слова: кофеин, таурин, *D*-глюкуроно- γ -лактон, *p*-синефрин, алкоголь, физическая активность, «энергетические напитки»

Введение

На основе запроса Комиссии Европейского союза Комиссию Европейского управления безопасности пищевых продуктов (EFSA) по диетическим продуктам, питанию и аллергиям (NDA) попросили высказать научно обоснованное мнение о безопасности кофеина. Также необходимо оценить возможные взаимодействия между кофеином и другими обычными компонентами так называемых «энергетических напитков», алкоголем, синефрином и физической нагрузкой.

Кофеин является алкалоидом, который обнаруживается в различных компонентах растений, таких как кофе и какао бобы, чайные листья, ягоды гуараны и орех кола, он потребляется человеком уже в течение длительного времени. Он является ингредиентом, добавляемым в различную пищу, например хлебобулочные изделия, мороженое, мягкую карамель, напитки колы. Кофеин также является ингредиентом так называемых «энергетических напитков» и он присутствует в комбинации с синефрином в некоторых пищевых добавках, предназначенных для похудения и улучшения спортивных показателей, среди прочего.

Перевод выполнен ООО «Трактат». Оригинал: Scientific opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal 2015;13(5):4102.

¹ По запросу Комиссии Европейского союза, вопрос № EFSA-Q-2013-00220, принят 23 апреля 2015 г.

² Члены Комиссии: Карло Агостони (Carlo Agostoni), Роберто Берни Канани (Roberto Berni Canani), Сюзан Фэеруэзер-Тайт (Susan Fairweather-Tait), Марина Хейнонен (Marina Heiponen), Ханну Корхонен (Hannu Korhonen), Себастьян Ля Вьель (Sébastien La Vieille), Росанджела Марчелли (Rosangela Marchelli), Амбруаз Мартин (Ambroise Martin), Андроники Наска (Androniki Naska), Моника Нойхойзер-Бертольд (Monika Neuhduser-Berthold), Гражина Новика (Gracya Nowicka), Йоланда Санс (Yolanda Sanz), Альфонсо Сиани (Alfonso Siani), Андерс Съедин (Anders Sjødin), Мартин Штерн (Martin Stern), Шон (Дж.Дж.) Страин (Sean (J.J.) Strain), Инге Тетенс (Inge Tetens), Даниэль Томе (Daniel Tome), Доминик Турк (Dominique Turck) и Ганс Верхаген (Hans Verhagen). Корреспонденция: nda@efsa.europa.eu

³ Благодарности: Комиссия благодарит членов Рабочей группы по кофеину: Диан Бенфорд (Diane Benford), Урсула Гюндер-Реми (Ursula Gunder-Remy), Моника Нойхойзер-Бертольд (Monika Neuhduser-Berthold), Андерс Съедин (Anders Sjødin), Джозеф Шлаттер (Josef Schlatter) и Ганс Верхаген (Hans Verhagen) за подготовительную работу при подготовке данного научно обоснованного мнения, а также персонал EFSA: Дэвид Арцелла (Davide Arcella), Арьянна Кьюзола (Arianna Chiusolo), Вольфганг Гелбман (Wolfgang Gelbmann) и Сильвия Вальтуэнья Мартинес (Silvia Valtueca Martnez) за поддержку при подготовке данного научно обоснованного мнения.

Некоторые лекарственные средства и парфюмерно-косметические изделия также содержат кофеин. "Энергетические напитки" чаще всего содержат комбинацию кофеина, таурина и D-глюкуроно-γ-лактона, среди прочих ингредиентов. Синефрин является биогенным амином группы фенилэтанолamines/фенилпропаноламинов. Протоалкалоид (-)-р-синефрин присутствует в горьком апельсине (*Citrus aurantium* L.) и других плодах цитрусовых культур. Наличие (+)-р-синефрина или m-синефрина в пищевые добавки, содержащих экстракты *C. aurantium*, указывает на фальсификацию. В настоящем мнении рассматривается только (-)-р-синефрин, натуральное соединение в экстрактах *C. aurantium*, присутствующих в пищевых добавках, (здесь и далее именуется р-синефрин).

В данном мнении обсуждаются возможные нежелательные воздействия потребления кофеина из всех пищевых источников, включая пищевые добавки, на здоровье в целом здоровой популяции и релевантных специфических подгрупп общей популяции (например, дети, подростки, взрослые, пожилые люди, беременные и кормящие грудью женщины, лица, подвергающиеся физической нагрузке). Также обсуждается, могут ли другие вещества, присутствующие в "энергетических напитках" (D-глюкуроно-γ-лактон и таурин), алкоголь или р-синефрин изменять возможное нежелательное воздействие кофеина на здоровье, и/или дозы, при которых такие нежелательные явления могут отмечаться. Оценка возможных нежелательных воздействий на здоровье при применении кофеина в качестве лекарственного средства или при применении способом, отличным от перорального пути поступления; у подгрупп популяции, отбираемых на основе заболеваний или у подгрупп с чрезвычайной и явно выраженной восприимчивостью по причине генетической предрасположенности или других состояний, которые могут потребовать индивидуального подхода; или в комбинации с лекарственными средствами и/или лекарствами, допускающими злоупотребление, или в комбинации с дозами алкоголя, которые сами по себе представляют риск для здоровья (например, в период беременности, запойное пьянство) не являются предметом данного мнения. Также вне рамок данного мнения лежит оценка возможного благоприятного воздействия кофеина или определенных пищевых источников кофеина на здоровье.

Комиссия интерпретирует запрос Комиссии Европейского союза следующим образом:

- дать рекомендации относительно суточного поступления кофеина из всех источников которое, в случае применения *ad libitum* (без ограничения) и в течение дня в течение длительных периодов времени, не вызывает опасений о вредоносных воздействиях на здоровье в целом здоровой популяции, при делении на различные группы стадии жизни в случае необходимости;

- для специфических групп людей, занимающихся физической активностью, дать рекомендации относительно потребления кофеина (доза и временные рамки) до физической активности, которое не вызывает опасений о вредоносных воздействиях на здоровье этой подгруппы популяции;

- дать рекомендации, может или нет, и если да, то в какой степени, потребление кофеина совместно с другими пищевыми компонентами (такими как алкоголь, вещества, присутствующие в энергетических напитках или р-синефрин) представлять риск для здоровья, а также должны ли быть даны дополнительные или другие рекомендации в связи с поступлением кофеина, что касается дозы кофеина или временного интервала между потреблением кофеина и вышеупомянутых пищевых компонентов.

Для вычисления поступления кофеина из продуктов питания и напитков использовалась Европейская многоцелевая база данных потребления пищи EFSA. В ней содержатся данные 39 опросов, проведенных в 22 различных европейских странах, которые включают, в общей сложности, 66 531 участника. Эти опросы не дают информации о потреблении содержащих кофеин пищевых добавок. Для вычисления поступления кофеина в результате потребления "энергетических напитков" "за один раз" взрослыми, либо отдельно, либо в комбинации с физической нагрузкой, использовался отчет EFSA относительно энергетических напитков.

Благодаря обилию имеющейся научной литературы, будут рассмотрены предшествующие оценки рисков безопасности потребления кофеина у людей, проведенные авторитетными органами, прежде всего для идентификации основных опасений о здоровье, возникших в связи с потреблением кофеина, либо отдельно, либо в комбинации с другими компонентами "энергетических напитков", алкоголем или р-синефрином, а также специфических подгрупп популяции, которые релевантны для оценки.

Комиссия рассмотрела литературу, описывающую воздействия однократного и многократного применения кофеина в течение дня, отдельно или в комбинации с другими компонентами "энергетических напитков" и с р-синефрином, на сердечно-сосудистую систему, гидратацию и температуру тела у взрослых, как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Воздействия однократного и многократного применения кофеина в течение дня на центральную нервную систему были оценены у взрослых (сон, тревожность, ощущаемое напряжение при физической нагрузке и субъективное восприятие алкогольной интоксикации) и детей (сон, тревожность и изменения поведения). Нежелательные явления долгосрочного и привычного потребления кофеина были оценены у детей в связи с изменениями поведения и у беременных женщин

в связи с исходами, связанными с нежелательной массой тела при рождении (например, задержка развития плода, малый размер плода для гестационного возраста). Нежелательные явления привычного потребления кофеина, отдельно или в комбинации с другими компонентами "энергетических напитков" и с р-синефрином, у взрослых были оценены с точки зрения воздействия на сердечно-сосудистую систему. В найденных научных публикациях почти всегда сообщалось об отсутствии взаимосвязи или обратной зависимости между привычным потреблением кофеина и другим нежелательным влиянием на здоровье.

Научная оценка основана на данных интервенционных и наблюдательных исследований у людей с адекватным контролем искажающих факторов, которые были проведены у здоровых, в момент включения в исследование, испытуемых. По возможности, интервенционные исследования и проспективные когортные исследования у людей предпочитались открытым исследованиям типа случай-контроль и поперечным исследованиям по причине меньшего риска обратной причинности и ошибки памяти. Сообщения о нежелательных явлениях не учитывались при проведении научной оценки. По возможности, систематические обзоры и мета-анализы использовались для обобщения научных свидетельств.

На основе имеющихся данных Комиссия NDA пришла к следующим заключениям относительно поступления кофеина, не вызывающего опасений у специфических групп общей популяции.

Взрослые

Разовые дозы кофеина

Разовые дозы кофеина вплоть до 200 мг (около 3 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг) из всех источников не вызывают опасений о безопасности в целом здоровой популяции взрослых. Такое же количество кофеина не вызывает опасений о безопасности при потреблении менее чем за два часа до интенсивной физической нагрузки в нормальных условиях окружающей среды. Не проводилось исследований у беременных женщин или испытуемых зрелого/пожилого возраста, подвергающихся интенсивной физической нагрузке. Разовые дозы 100 мг кофеина (около 1,4 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг) могут увеличить латентный период сна и снизить продолжительность сна у некоторых взрослых, особенно при потреблении перед сном.

Другие частые компоненты "энергетических напитков" в концентрациях, которые обычно содержатся в таких напитках (обычно около 300—320, 4000 и 2400 мг/л кофеина, таурин и D-глюкуроно-γ-лактона, соответственно) не будут оказывать воздействия на безопасность разовых доз кофеина вплоть до 200 мг. При таких уровнях поступления не ожидается, что

другие частые компоненты "энергетических напитков" будут неблагоприятно взаимодействовать с кофеином, что касается его воздействий на сердечно-сосудистую систему, центральную нервную систему или статус гидратации. Потребление алкоголя в дозах вплоть до 0,65 г/кг массы тела, что приводит к концентрации спирта в крови около 0,08 ‰, не будет оказывать воздействия на безопасность разовых доз кофеина вплоть до 200 мг из любых пищевых источников, включая "энергетические напитки". Маловероятно, что при таких уровнях поступления кофеин будет маскировать субъективное восприятие алкогольной интоксикации.

Интервенционные исследования большинства оценённых исходов (т.е. изменения миокардиального кровотока, статуса гидратации, температуры тела, ощущаемого напряжения/усилия в ходе физической нагрузки, сна), которые являются основой этих заключений, были преимущественно проведены, используя добавки, содержащие кофеин. Изменения артериального давления были оценены, используя кофеиновые добавки, кофе, чай и "энергетические напитки" в качестве источников кофеина, в то время как субъективное восприятие алкогольной интоксикации оценивалось, используя кофеин либо из добавок, либо из "энергетических напитков".

Вопрос, изменяет ли р-синефрин острые воздействия разовых доз кофеина на сердечно-сосудистую систему человека в достаточной мере не изучен, особенно в случае потребления незадолго до интенсивной физической нагрузки и, следовательно, не было возможности сделать какие-либо заключения.

У около 6% популяции взрослых поступление кофеина может превышать 200 мг за один раз потребления "энергетического напитка", около 4% практикуют это в связи с физической нагрузкой. В отношении других источников кофеина такой информации нет.

Регулярное потребление кофеина

Поступление кофеина из всех источников в дозах вплоть до 400 мг в день (около 5,7 мг/кг мт в день для взрослого массой 70 кг), потребляемых в течение дня, не вызывает опасений об опасности для здоровых взрослых общей популяции, за исключением беременных женщин (см. ниже). У других официальных органов по результатам предшествующих оценок не возникло опасений о здоровье в связи с острой токсичностью, костным статусом, здоровьем сердечно-сосудистой системы, риском развития рака или репродуктивной функцией мужчин при таком уровне привычного потребления кофеина, также не было получено каких-либо новых данных об этих или других клинических исходах, которые могли бы изменить эти заключения.

Другие частые компоненты "энергетических напитков" в дозах, в которых они обычно содержатся в таких напитках, и/или умеренное регулярное потребление алкоголя не будут оказывать воздействия на

безопасность привычного потребления кофеина в дозах вплоть до 400 мг в день.

Вопрос, изменяет ли р-синефрин острое воздействие разовых доз кофеина на сердечно-сосудистую систему или долгосрочные воздействия кофеина на сердечно-сосудистую систему человека в достаточной мере не изучен, следовательно, нет возможности сделать какие-либо заключения.

В 7 из 13 стран 95-й процентиль ежедневного поступления кофеина из продуктов питания и напитков превышал 400 мг. В этих странах расчётная пропорция популяции взрослых, у которых суточное поступление превышало 400 мг, варьировалась от около 6% до почти одной трети (33%), при этом кофе был основным источником кофеина. Более точные расчёты поступления кофеина в указанной стране могут быть получены, используя национальные данные о поступлении кофеина, если они имеются.

Беременные женщины

Разовые дозы кофеина

Не проводилось исследований воздействия разовых доз кофеина на здоровье при потреблении беременными женщинами перед интенсивной физической нагрузкой. Что касается различной кинетики кофеина у этой подгруппы популяции, разовые дозы кофеина, которые не вызывают опасений о безопасности небеременных взрослых, не применимы к беременным женщинам, подвергающимся физической нагрузке.

Регулярное потребление кофеина

Поступление кофеина из всех источников вплоть до 200 мг в день, потребляемого в течение дня беременными женщинами общей популяции, не вызывает опасений о безопасности плода. Такое заключение основано на результатах проспективных когортных исследований, указывающих на дозозависимую положительную взаимосвязь между поступлением кофеина в период беременности и риском нежелательных исходов, связанных с массой тела при рождении (т.е. задержка развития плода, малый размер плода для гестационного возраста). В ходе этих исследований вклад "энергетических напитков" в общее поступление кофеина был небольшим (около 2%).

Данных, чтобы охарактеризовать риск привычного потребления кофеина у этой подгруппы популяции, недостаточно.

Кормящие грудью женщины

Разовые дозы кофеина и регулярное потребление кофеина

Разовые дозы кофеина вплоть до 200 мг и регулярное поступление кофеина в дозах 200 мг в день, потребляемых кормящими грудью женщинами общей популяции, не вызывают опасений о безопасности младенцев на грудном вскармливании. При таких дозах кофеина

суточное поступление кофеина у младенцев на грудном вскармливании не будет превышать 0,3 мг/кг мт, что в 10 раз ниже наименьшей дозы 3 мг/кг мт, определённой в ходе исследования по определению диапазона доз и при которой у большинства младенцев не отмечалось нежелательных явлений.

Нет данных, чтобы охарактеризовать риск разовых доз кофеина, потребляемых кормящими грудью женщинами, а данные о привычном потреблении кофеина такой подгруппой популяции немногочисленны.

Дети и подростки

Имеющейся информации относительно этой подгруппы популяции, что касается взаимосвязи между поступлением кофеина и последствиями для здоровья, недостаточно для установления безопасного уровня поступления кофеина.

Разовые дозы кофеина

Разовые дозы кофеина, не вызывающие опасений, установленные для взрослых (3 мг/кг мт в день), также могут быть применимы к детям, принимая во внимание то, что клиренс кофеина у детей и подростков является, по крайней мере, таким же, что и у взрослых, а также то, что ограниченное количество исследований, изучающих острые воздействия кофеина на тревожность и поведение детей и подростков, подтверждают отсутствие опасений. Как и у взрослых, дозы кофеина около 1,4 мг/кг мт могут увеличить латентный период сна и снизить продолжительность сна у некоторых детей и подростков, особенно в случае потребления перед сном.

Нет данных, чтобы охарактеризовать риск разовых доз кофеина из всех источников, потребляемых детьми и подростками. Оценки пропорции отдельных дней, в которые поступление кофеина превышает 3 мг/кг мт, среди всех дней обзора, используя Многоцелевую базу данных EFSA, использовались в качестве консервативной аппроксимации.

Расчётный 95-й процентиль поступления кофеина из пищевых продуктов и напитков в один день превышает 3 мг/кг мт в 6 из 16 стран у подростков (в возрасте от 10 до < 18 лет), в 9 из 16 стран у детей (в возрасте от 3 до < 10 лет) и в 3 из 10 стран у детей дошкольного возраста (от 12 до < 36 месяцев). В вышеупомянутых странах пропорция дней опроса, в которые уровень был превышен, варьировалась от около 7 до 12% у подростков, от 6 до 15% у детей и от 7 до 37% у детей дошкольного возраста. Шоколадные напитки вносили важный вклад в общее поступление кофеина у детей и детей дошкольного возраста в большинстве стран, а использование консервативных значений кофеина в этой категории продуктов питания, возможно, привело к завышенной оценке поступления кофеина у таких возрастных групп.

Регулярное потребление кофеина

Поскольку клиренс кофеина у детей и подростков, по крайней мере, соответствует клиренсу у взрослых, такие же уровни, не вызывающие опасений о безопасности, установленные для взрослых (т.е. 5,7 мг/кг мт), также могут быть применимы к детям, если нет данных, указывающих на более высокую чувствительность к воздействиям кофеина у такой возрастной группы (т.е. различие в фармакодинамике). Поскольку имеется только ограниченное количество исследований долгосрочных воздействий кофеина на тревожность и поведение детей и подростков, отмечается существенная неоднозначность относительно долгосрочных воздействий привычного потребления кофеина у такой возрастной группы. Для привычного потребления кофеина у детей и подростков предлагается уровень, не вызывающий опасений о безопасности, 3 мг/кг мт в день (т.е. уровень, не вызывающий опасений, установленный на основе разовых доз кофеина для взрослых). Такой подход является достаточно консервативным, что касается воздействий кофеина на сердечно-сосудистую систему, но имеется ограниченное количество исследований долгосрочных воздействий кофеина на тревожность и поведение детей и подростков, которые подтверждают предлагаемый уровень поступления кофеина, не вызывающий опасений о безопасности.

Расчётный 95-й перцентиль поступления кофеина из продуктов питания и напитков превышает 3 мг/кг мт в 5 из 13 стран у подростков, в 6 из 14 стран у детей (в возрасте от 3 до < 10 лет) и в 1 из 9 стран у детей дошкольного возраста (от 12 до < 36 месяцев). Пропорция испытуемых в вышеупомянутых странах, у которых этот уровень поступления превышен, составила от 5 до 10 % для подростков, от 6 до 13% для детей и около 6 % для детей дошкольного возраста. Шоколадные напитки вносили важный вклад в общее поступление кофеина у детей и детей дошкольного возраста в большинстве стран, а использование консервативных значений кофеина в этой категории продуктов питания, возможно, привело к завышенной оценке поступления кофеина у таких возрастных групп.

Исходные данные, представленные Комиссией Европейского союза

Государства-члены высказали озабоченность в связи с риском нежелательного влияния на здоровье в результате поступления кофеина из всех источни-

ков, в связи с безопасностью потребления кофеина общей популяцией и специфическими целевыми группами (например, взрослые, подвергающиеся физической нагрузке различной интенсивности, лица (включая подростков), потребляющие пищевые продукты, содержащие кофеин, вместе с другими пищевыми продуктами, такими как алкоголь или вещества, присутствующие в энергетических напитках, а также в связи с обоснованностью и целесообразностью общего суточного поступления у общей популяции, предложенного Комиссией, т.е. 300 мг в день, что основано на заключениях относительно беременных женщин, представленных в отчёте Научного комитета по продуктам питания 1999 г. (SCF, 1999).

В своих отчётах Научный комитет по продуктам питания (1999, 2003) сделал заключения, что, среди прочего, «вклад энергетических напитков в общее поступление кофеина, даже при потреблении совместно с другими напитками, содержащими кофеин, не является предметом беспокойства у небеременных взрослых. В отношении беременных взрослых Комитет сделал заключение, что в то время как поступление кофеина вплоть до 300 мг в день, по всей видимости, является безопасным, вопрос возможных воздействий на беременность и потомство при регулярном поступлении в дозах выше 300 мг в день остаётся открытым и, следовательно, было рекомендовано ограничить поступление кофеина, вне зависимости от источника, в период беременности».

Высший совет здравоохранения Бельгии (SHC, 2012) в январе 2012 г. оценил потребление кофеина в составе пищевых продуктов⁴ и пришёл к заключению что «у здоровых взрослых максимальное суточное поступление 400 мг в день не вызывает опасений, что касается нежелательного влияния на здоровье. Для женщин детородного возраста рекомендуемое суточное поступление составляет 300 мг или даже 200 мг. Для детей до подросткового возраста приемлемым рекомендуемым максимальным суточным поступлением является 2,5 мг на кг массы тела». По результатам ещё одной оценки энергетических напитков, проведённой этим же органом по оценке риска в декабре 2009 г.⁵, дана рекомендация, что «необходимо избегать регулярного или избыточного потребления энергетических напитков, при этом суточное поступление кофеина не должно превышать 400 мг или даже 300 мг». Также было рекомендовано «избегать потребления энергети-

⁴ Avis du conseil supérieur de la santé No 8689, «Utilisation de la caféine dans les denrées alimentaires», 11 января 2012 г. Доступно онлайн: http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/19076526_fr.pdf

⁵ Avis du conseil supérieur de la santé No 8622, «Boissons énergisantes», 2 декабря 2009 г. Доступно онлайн: http://www.health.belgium.be/internet2Prd/groups/public/@public/@shc/documents/ie2divers/17982877_fr.pdf

ческих напитков при потреблении алкогольных напитков или в периоды интенсивной физической активности». Наконец, было предложено, что «потребления энергетических напитков необходимо избегать в период беременности, в период грудного вскармливания, детьми в возрасте младше 16 лет и людьми, которые являются чувствительными к кофеину». Необходимо отметить, что бельгийские рекомендации относительно верхнего предела потребления кофеина общей популяцией также соответствуют рекомендациям Министерства здравоохранения Канады и Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами США (FDA)⁶, которые подтвердили, что «у общей популяции здоровых взрослых нет повышенного риска развития потенциальных нежелательных воздействий кофеина, если его поступление ограничивается 400 мг в день».

Аналогично, Французское агентство по безопасности продуктов питания⁷ сделало заключение, что «нет возможности исключить возможный риск для здоровья сердечно-сосудистой системы, связанный с потреблением пищевых продуктов, содержащих кофеин, у людей занимающихся интенсивной физической активностью: тем не менее, необходимо провести дополнительные оценки этой проблемы». По мнению французского агентства⁸, «тем не менее, имеющиеся знания о рисках, связанных с потреблением энергетических напитков, могут помочь лучше понять роль кофеина в наблюдаемых эффектах». Дополнительные сообщения о вредном воздействии потребления кофеина были получены посредством системы пищевого надзора за продуктами, содержащими кофеин.

В целом, на уровне ЕС, до настоящего времени кофеин оценивался только в контексте энергетических напитков, но безопасность общего поступления кофеина, из всех источников, и приемлемые уровни потребления ещё не оценены. Для информирования о продолжающихся обсуждениях с государствами-членами Комиссия Европейского союза просит Официальный орган провести обзор имеющихся научных данных о возможной взаимосвязи между поступлением кофеина, из всех источников, и нежелательным влиянием на здоровье.

Поставленные задачи, указанные Комиссией Европейского союза

В соответствии со Статьёй 29 (1) (а) Регламента (ЕС) № 178/2002 Комиссия Европейского союза⁹ просит EFSA:

- провести обзор имеющихся научных данных о потенциальной взаимосвязи между поступлением кофеина, из всех источников, и возможным нежелательным влиянием на здоровье общей популяции и, в случае необходимости, специфических подгрупп популяции, включая, помимо прочего, лиц, занимающихся физической активностью различной интенсивности, женщин детородного возраста, беременных женщин, кормящих грудью женщин, детей и подростков;
- дать рекомендации относительно уровня максимального переносимого потребления (МПП) кофеина из всех источников общей популяцией и, в случае необходимости, специфическими подгруппами популяции, включая, помимо прочего, лиц, занимающихся физической активностью различной интенсивности, женщин детородного возраста, беременных женщин, кормящих грудью женщин, детей и подростков. В отношении специфической группы лиц, занимающихся физической активностью, должна быть дана рекомендация относительно безопасного/рекомендуемого времени потребления кофеина до начала физической активности;
- при отсутствии уровня максимального переносимого потребления (МПП) дать рекомендации относительно суточного поступления кофеина из всех источников, которое не вызывает опасений относительно вредоносных эффектов на здоровье общей популяции и, в случае необходимости, специфических подгрупп популяции;
- дать рекомендации, может ли, и в какой степени, потребление кофеина вместе с другими пищевыми продуктами, такими, как алкоголь или вещества, содержащиеся в энергетических напитках, представлять риск для здоровья, в отношении которого должны быть даны дополнительные или другие рекомендации. Рекомендации должны включать, среди прочего:
 - суточное поступление кофеина в комбинации с другими пищевыми компонентами;
 - рекомендуемый интервал между потреблением кофеина и других пищевых компонентов, чтобы предотвратить возможные взаимодействия.

⁶ Health Canada, 2010. Доступно онлайн: http://www.hc-sc.gc.ca/hl-vs./alt_formats/pdf/iyh-vs.v/food-aliment/caffeineeng.pdf, FDA США письмо сенатору Ричард Дж. Дурбин (Richard J. Durbin), 10 августа 2012 г.

⁷ Французское агентство по безопасности продуктов питания (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Aliments).

⁸ Afssa—Saisine No 2002-SA-0260, 5 мая 2003 г.; Afssa—Saisine No 2005-SA-0111, 30 января 2006 г.; Afssa Saisine No 2006-SA-0236, 9 ноября 2006 г.

⁹ Регламент (ЕС) № 178/2002 Европейского парламента и совета от 28 января 2002 г., устанавливающий Общие принципы и требования пищевого законодательства, учреждающий Европейское управление безопасности пищевых продуктов и устанавливающий процедуры по вопросам безопасности пищевых продуктов. OJ. L 31, 1.2.2002. p. 1.

В дополнительном сообщении Комиссия Европейского союза проинформировала EFSA, что некоторое количество государств-членов подготовили оценки рисков или предупреждения в отношении «жиросжигающих» пищевых добавок, содержащих синефрин в комбинации с кофеином. Кроме того, Комиссия Европейского союза упомянула некоторое количество уведомлений Службы быстрого оповещения о загрязнённости пищевых продуктов и кормов для животных (RASFF) относительно пищевых добавок, содержащих синефрин, которые также часто содержат и кофеин. Комиссия Европейского союза и EFSA согласовали, что данное предписание также будет охватывать возможные взаимодействия между кофеином и синефрином, а также безопасность продуктов питания, содержащих эти два вещества.

Оценка

1. Введение

и интерпретация поставленных задач

С химической точки зрения кофеин (1,3,7-триметилксантин) является стабильным, неионизированным алкалоидом и одним из нескольких связанных метилксантинов. Он обнаруживается в различных компонентах растений, таких как кофе и какао бобы, чайные листья, ягоды гуараны и орех кола, и уже в течение длительного времени потребляется человеком. Он является ингредиентом, добавляемым в различную пищу, например хлебобулочные изделия, мороженое, мягкая карамель, напитки колы. Кофеин также является ингредиентом так называемых «энергетических напитков» и он присутствует в комбинации с синефрином в некоторых пищевых добавках, предназначенных для похудения и улучшения спортивных показателей, среди прочего. Некоторые лекарственные средства и парфюмерно-косметические изделия также содержат кофеин.

«Энергетические напитки» чаще всего содержат комбинацию кофеина, таурина и D-глюкуроно-γ-лактона, среди прочих ингредиентов.

Синефрин является биогенным амином группы фенилэтанолamines/фенилпропаноламинов. Амфетамин, эфедрин, октопамин, адреналин, норадреналин и дофамин также принадлежит к этой группе. В пищевых добавках идентифицированы различные изомеры синефрина. Протоалкалоид (-)-*ρ*-синефрин присутствует в горьком апельсине (*Citrus aurantium* L.) и других плодах цитрусовых культур. Один литр апельсинового сока

содержит около 15—27 мг (-)-*ρ*-синефрина (EFSA, 2009b). Экстракт *Citrus aurantium*, наиболее часто стандартизированный по содержанию (-)-*ρ*-синефрина в концентрациях от 6 до 10%, является преобладающим ингредиентом, используемым в составе пищевых добавок, содержащих синефрин. Синтетический рацемат оптических изомеров (-)-*ρ*-синефрин и (+)-*ρ*-синефрин, а также синтетический *m*-изомер (*m*-синефрин или фенилэфрин) являются лекарственными средствами, которые индуцируют вазоконстрикцию артериального русла (O'Neil, 2008; Martindale et al., 2011; BfR, 2012; SLE, 2012). Наличие (+)-*ρ*-синефрина или *m*-синефрина в пищевые добавки, содержащих экстракты *C. aurantium*, указывает на фальсификацию. В настоящем мнении рассматривается только (-)-*ρ*-синефрин, натуральное соединение в экстрактах *C. aurantium*, присутствующих в пищевых добавках (для удобства здесь и далее именуется *ρ*-синефрин).

В данном мнении рассматриваются возможные нежелательные воздействия потребления кофеина на здоровье:

- из всех пищевых источников, включая пищевые добавки, у в целом здоровой популяции и у релевантных специфических подгрупп (например, дети, подростки, взрослые, пожилые люди, беременные и кормящие грудью женщины, лица, подвергающиеся физической нагрузке);
- в комбинации с другими веществами, присутствующими в «энергетических напитках» (D-глюкуроно-γ-лактон и таурин), алкоголем или *ρ*-синефрином, т.е. могут ли эти вещества изменять возможное нежелательное воздействие кофеина на здоровье, и/или дозы, при которых такие нежелательные явления могут отмечаться.

За рамками данного мнения:

- возможные нежелательные воздействия кофеина на здоровье:
 - принимаемого в качестве лекарственного средства или способом, отличным от перорального пути поступления (например, через кожу);
 - у подгрупп популяции, отобранных на основе какого-либо заболевания;
 - в комбинации с лекарственными средствами и/или лекарствами, допускающими злоупотребление;
 - в комбинации с алкоголем в дозах, которые, сами по себе, представляют риск для здоровья (например, в период беременности, запойное пьянство¹⁰).

¹⁰ Определяется как модель употребления алкоголя, которая обеспечивает концентрация алкоголя в крови (КАК) 0,08 % или выше. Для типичного взрослого такая модель соответствует потреблению, в течение около двух часов, пяти или более порций (мужчины) или четырёх или более порций (женщины) в Соединённых Штатах (США) (где «порция» стандартизирована до 14 г чистого спирта), или около восьми или более порций (мужчины) или шести или более порций (женщины) в большинство стран Европейского Союза (ЕС), включая Великобританию (где «порция» стандартизирована до 8 г чистого спирта).

<http://www.publications.parliament.uk/pa/cm201012/cmsselect/cmsctech/writev/1536/ag22.htm>

<http://www.cdc.gov/alcohol/fact-sheets/binge-drinking.htm>

- возможные нежелательные воздействия алкоголя, ρ -синефрина или веществ, присутствующих в «энергетических напитках», помимо кофеина, (D-глюкуроно- γ -лактон и таурин) на здоровье и/или дозы, при которых могут отмечаться нежелательные явления при их потреблении по отдельности, а не в комбинации с кофеином;

- возможные нежелательные явления синтетического рацемата оптических изомеров (-)- ρ -синефрин и (+)- ρ -синефрин или синтетического *m*-изомера (*m*-синефрин или фенилэфрин);

- возможные благоприятные воздействия кофеина или определённых пищевых источников кофеина на здоровье;

- возможные благоприятные или нежелательные воздействия компонентов, помимо кофеина, пищевых продуктов и напитков, на здоровье, которые являются обычными пищевыми источниками кофеина (например, кофе, чай, безалкогольные напитки, помимо «энергетических напитков», шоколад).

Комиссия отметила, что концепция максимального переносимого потребления (МПП) была разработана для незаменимых пищевых веществ и указывает на максимальный уровень общего хронического суточного поступления питательного вещества (из всех источников), которые маловероятно, как считается, будет представлять риск нежелательного воздействия на здоровье человека. Решения о том, является ли любое воздействие нежелательным или нет, должно основываться на экспертной оценке. При установлении МПП должны учитываться потребности в питательных веществах. МПП не является рекомендуемым уровнем поступления и указывает на разовую дозу или поступление питательного вещества в течение непродолжительного периода времени (SCF, 2000).

Определение МПП для в целом здоровой популяции, разделённой на различные группы стадии жизни, учитывает обычно ожидаемую вариабельность чувствительности, но исключает подгруппу с чрезвычайной и явно выраженной восприимчивостью по причине генетической предрасположенности или других состояний. Включение таких подгрупп приведёт к получению значений МПП, которые будут значительно ниже необходимых для защиты большинства людей от нежелательных явлений при высоких уровнях поступления. Подгруппы, которым требуется особая защита, лучшим образом обслуживаются посредством программ скрининга общественного здравоохранения, учреждениями и специалистами здравоохранения, маркировкой продукта или другими индивидуализированными стратегиями. Уровень, при котором подгруппа становится достаточно значимой, чтобы считать её репрезентативной

для общей популяции, подлежит оценке и процедурам управления рисками (SCF, 2000).

Комиссия считает, что кофеину свойственны некоторое количество характеристик питательных веществ, которые отличают как кофеин, так питательные вещества от опасных пищевых химических веществ (например, загрязняющие вещества). Кофеин длительное время потребляется человеком, также имеются данные о воздействии на здоровье, полученные в ходе исследований у людей. Тем не менее, кофеин не является незаменимым питательным веществом, таким образом, МПП не может быть установлено. Кроме того, нет возможности дать рекомендации относительно безопасного/рекомендуемого времени потребления кофеина до физической активности на основе определения МПП. В этом контексте, Комиссия интерпретирует запрос Комиссии Европейского союза следующим образом:

- дать рекомендации о суточном поступлении кофеина из всех источников, которое при потреблении *ad libitum* и в течение дня в течение продолжительных периодов времени, не вызывает опасений о вредоносных воздействиях на здоровье в целом здоровой популяции, разделённой на различные группы стадии жизни, в случае необходимости, но исключая подгруппу с чрезвычайной и явно выраженной восприимчивостью по причине генетической предрасположенности или других состояний;

- для специфических групп людей, занимающихся физической активностью, дать рекомендации относительно потребления кофеина (доза и временные рамки) до физической активности, которое не вызывает опасений о вредоносных воздействиях на здоровье этой подгруппы популяции; и

- дать рекомендации, может или нет, и если да, то в какой степени, потребление кофеина совместно с другими пищевыми компонентами (такими как алкоголь, вещества, присутствующие в энергетических напитках, или ρ -синефрин) представлять риск для здоровья, а также должны ли быть даны дополнительные или другие рекомендации в связи с поступлением кофеина, что касается дозы кофеина или временного интервала между потреблением кофеина и вышеупомянутых пищевых компонентов.

Благодаря обилию имеющейся научной литературы, будут рассмотрены предшествующие оценки рисков безопасности потребления кофеина у людей, проведённые авторитетными органами, прежде всего для идентификации основных опасений о здоровье, возникших в связи с потреблением кофеина, либо отдельно, либо в комбинации с другими компонентами «энергетических напитков», алкоголем или ρ -синефрином, а также специфических подгрупп популяции, которые релевантны для оценки.

2. Предшествующие оценки безопасности

2.1. Кофеин

Оценка безопасности в связи с острым и хроническим потреблением кофеина была проведена некоторым количеством авторитетных органов по всему миру.

В 1983 г. Научный комитет по продуктам питания (SCF) отметил, что кофеин в относительно высоких дозах вызывает слабые тератогенные эффекты (небольшая задержка минерализации сегмента грудины) у экспериментальных животных, а также мутагенные эффекты *in vitro*, но не *in vivo*. SCF сделал заключение, что не было выявлено причин обеспокоенности в отношении канцерогенных, тератогенных или мутагенных эффектов кофеина у человека при наблюдаемых уровнях поступления (от 2,0 до 4,5 мг/кг массы тела (мт) в день), а также то, что эпидемиологические исследования у людей не дали свидетельств какой-либо взаимосвязи между потреблением кофе и врождёнными пороками развития (SCF, 1983).

В 1999 г. SCF провёл повторную оценку безопасности кофеина, принимая во внимание вклад «энергетических напитков» в общее поступление кофеина (SCF, 1999). При отсутствии репрезентативных данных о поступлении у европейской популяции, SCF предположил, что потребители «энергетических напитков» получают около 160 мг кофеина в день из этого источника (0,5 л; 320 мг кофеина/л). На основе некоторого количества обсервационных исследований у людей SCF выявил, что результаты были противоречивыми, что касается взаимосвязи между пренатальным воздействием кофеина и массой тела при рождении, и несогласованными, что касается преждевременных родов и врождённых пороков развития. Не было установлено чёткой взаимосвязи между поступлением кофеина в ранний срок беременности и самопроизвольным абортom или отсроченным оплодотворением, только одно исследование указало на взаимосвязь между поступлением большого количества кофеина в период беременности и риском синдрома внезапной смерти новорождённых. SCF сделал заключение, что, в общем, потребление кофеина матерью в период беременности, по всей видимости, не вызывает каких-либо поддающихся измерению нежелательных последствий для плода человека при уровне поступления вплоть до 300 мг кофеина в день. Беременным женщинам было рекомендовано ограничить поступление кофеина вне зависимости от его источника. Что касается детей, SCF изучил семь публикаций, описывающих интервенционные исследования (Elkins et al., 1981; Rapoport et al., 1981a, 1984; Baer, 1987; Zahn and Rapoport, 1987; Leviton, 1992; Bernstein et al., 1994; Stein et al., 1996), проведённые у дошкольников и школьников, получающих кофеин

в дозах вплоть до 10 мг/кг мт (3, 5, или 10 мг/кг мт) либо в виде разового применения, либо ежедневно в течение вплоть до двух недель. В ходе этих исследований не отмечалось или отмечались небольшие непоследовательные воздействия на настроение, поведение, когнитивные и двигательные функции. По мнению SCF, «некоторые из исследований указали на то, что доза 5 мг/кг мт усиливала возбуждение, раздражительность, нервозность или тревожность у некоторых испытуемых, особенно если они были потребителями низкого количества кофеина».

Экспертная группа по Стандартам на пищевые продукты Австралии и Новой Зеландии (FSANZ, 2000), на основе имеющихся данных проспективных когортных исследований у людей, пришла к заключению, что причинная связь между привычным поступлением кофеина из пищевых источников и повышенным риском развития гипертензии или сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) не может быть установлена. FSANZ отметила сообщения о повышенных уровнях тревожности у детей (Bernstein et al., 1994) при дозах 2,5 мг/кг мт в день, а также у взрослых (Nickell and Uhde, 1994) при дозах 3 мг/кг мт в день, когда кофеин вводился внутривенно, что соответствует 95 мг в день для средней массы 32 кг у детей в возрасте от 5 до 12 лет и 210 мг в день для средней массы тела 70 кг у взрослых. FSANZ также отметила, что дозы 100 мг кофеина (1,4 мг/кг мт для взрослого массой 70 кг), принимаемые перед сном, снижают способность заснуть у взрослых (Landolt et al., 1995).

В 2004 г. Скандинавская рабочая группа по токсикологии и оценке риска пищевых продуктов (NNT) оценила возможное нежелательное воздействие потребления кофеина (и других метилксантинов) на здоровье в период беременности (NNT, 2004). Как и SCF в 1999 г., NNT сделала заключение, что при рассмотрении практически тех же обсервационных исследований у людей, результаты были противоречивыми, что касается взаимосвязи между пренатальным воздействием кофеина и массой тела при рождении (включая задержку развития плода). В случае наличия, Комитет считает, что воздействие высокого поступления кофеина на массу тела при рождении будет небольшим и представляет низкую клиническую значимость. Не было выявлено явной взаимосвязи между поступлением кофеина на ранних сроках беременности и повышенным риском преждевременных родов или врождённых пороков развития или между потреблением кофеина женщинами детородного возраста и отсроченным оплодотворением. В отличие от SCF и на основе дополнительных проспективных когортных исследований, NNT сделала заключение, что взаимосвязь между высоким поступ-

лением кофеина и повышенным риском самопроизвольного аборта была вероятной. Были даны рекомендации снизить поступление кофеина в период беременности (например, в соответствии с рекомендациями SCF или Управления по контролю за продуктами питания и лекарственными средствами США (FDA), но не было установлено граничное значение.

Максимальное суточное поступление кофеина, рекомендованное Министерством здравоохранения Канады в 2006 г. (Health Canada, 2006) для различных подгрупп популяций, было основано на обзоре литературы, опубликованном в 2003 г. (Nawrot et al., 2003). На основе имеющихся в то время результатов исследований, изучающих взаимосвязь между потреблением кофеина и последствиями для здоровья человека, авторы сделали заключение, что суточное поступление кофеина в количестве 400 мг не ассоциировалось с нежелательными воздействиями на здоровье, такими как общая токсичность, воздействие на сердечно-сосудистую систему, изменения поведения у взрослых, повышенная частота развития раковых заболеваний, воздействия на репродуктивную функцию мужчин или костный статус/баланс кальция в случае потребления адекватного количества кальция. По результатам обзора известных наблюдательных исследований потребления кофеина в период беременности и риска самопроизвольного аборта, преждевременных родов, задержки роста плода, врождённых аномалий и нарушения постнатального развития было сделано заключение, что потребление кофеина женщинами, которые планируют беременность, а также в период беременности не должно превышать 300 мг в день. Рассмотренные публикации относительно потребления кофеина детьми, главным образом, оценивали воздействия кофеина на центральную нервную систему (ЦНС) и соответствовали тем, что были рассмотрены SCF (1999) вместе с тремя дополнительными исследованиями (Rapoport et al., 1981b; Hale et al., 1995; Davis and Osorio, 1998). Авторы отметили небольшой размер доступных исследований, а также разнообразие дизайнов исследований. Авторы также отметили, что использование различных конечных точек или различных способов оценки аналогичных конечных точек затрудняло проведение сравнения исследований, а также то, что большинство исследований не стратифицировали детей по их обычному (до включения в исследование) поступлению кофеина, переменная, которая может оказать воздействие на ответ испытуемых на отмену кофеина до исследования и на дополнительное поступление кофеина. Тем не менее, информация об изменении поведения, включая тревожность, была получена в некоторых исследованиях при наименьшем уровне поступления кофеина (2,5 мг/кг мт). В отсутствие

более обоснованных данных, ассоциируемых с низкими уровнями поступления кофеина у такой подгруппы популяции, для детей был установлен верхний предел поступления 2,5 мг/кг мт в день, основываясь на данных исследования, проведённого Bernstein et al. (1994), принимая во внимание то, что нервная система детей постоянно развивается, а также недостаток имеющейся информации о долгосрочных эффектах потребления кофеина у такой подгруппы популяции.

Основываясь на результатах проспективного когортного исследования (Группа исследования CARE, 2008), в 2008 г. Комитет по токсичности химических веществ в продуктах питания, потребительских товарах и окружающей среде Великобритании (COT) сделал заключение, что потребление кофеина в период беременности ассоциируется с повышенным риском задержки внутриутробного развития (ЗВУР), а также то, что риск при поступлении < 200 мг в день может быть низким, даже несмотря на то, что пороговый уровень поступления кофеина, ниже которого не отмечается повышенного риска, не мог быть идентифицирован (COT, 2008). На основе исчерпывающего обзора литературы COT также предположил возможную взаимосвязь между потреблением кофеина и повышенным риском самопроизвольного аборта, но, принимая во внимание данные о взаимосвязи между потреблением кофеина и другими исходами беременностей (например, преждевременные роды, врождённые пороки развития), она была неубедительной.

В 2008 г. NNT оценила безопасность кофеина у детей и подростков в странах Северной Европы (NNT, 2008). Значение уровня отсутствия эффекта (NOEL) 0,3 мг/кг мт (Goldstein and Wallace, 1997) и значение наименьшего наблюдаемого уровня неблагоприятного воздействия (LOAEL) от 1,0 до 1,3 мг/кг мт (Bernstein et al., 2002; Heatherley et al., 2006) были установлены для развития толерантности с симптомами отмены, в то время как значение LOAEL 2,5 мг/кг мт (Bernstein et al., 1994) было установлено для тревожности и синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости. NNT отметила, что результаты единственного исследования, в котором оценивалась взаимосвязь между привычным потреблением кофеина и режимом сна у подростков (Pollak and Bright, 2003), не позволили сделать какого-либо заключения о причинно-следственном влиянии кофеина на нарушение сна (т.е. это было наблюдательным исследованием и обратная причинность не могла быть исключена), а также то, что не проводилось ни одного исследования у детей. NNT сделала заключение, что не было получено данных, чтобы можно было заявить, что кофеин не будет вызывать такого же нарушения сна у детей и подростков, что и у взрослых, а также то, что у взрослых до-

зы менее 100 мг, что эквивалентно 1,4 мг/кг мт, по всей видимости, не оказывали воздействия на сон (Dorfman and Jarvik, 1970).

Высший совет здравоохранения Бельгии (SHC, 2012) основывал свои рекомендации на оценках, проведённых FSANZ (2000), Министерством здравоохранения Канады (Nawrot et al., 2003) и COT (2008). SHC посчитал, что поступление кофеина в количестве 5,7 мг/кг мт в день (400 мг в день для взрослого весом 70 кг) не связано с какими-либо нежелательными явлениями, ассоциируемыми с общей токсичностью, изменением поведения, ухудшением репродуктивной функции мужчин, ССЗ или риском развития раковых заболеваний; рекомендовал максимальное суточное поступление кофеина 2,5 мг/кг мт для детей и подростков, основываясь на повышенном риске появления тревожности и изменений поведения при более высокой дозе (Bernstein et al., 1994), а также рекомендовал, что у женщин детородного возраста количество не должно превышать 300 мг в день или даже 200 мг в день. SHC отметил отчёт (Nickell and Uhde, 1994) о повышенных уровнях тревожности у взрослых, которые внутривенно получали кофеин в дозе 3 мг/кг мт в день (210 мг в день для взрослого весом 70 кг).

2.2. Кофеин в комбинации с другими компонентами «энергетических напитков» и в комбинации с алкоголем

Также было проведено некоторое количество оценок безопасности потребления «энергетических напитков», которые чаще всего содержат комбинацию кофеина (обычно 300—320 мг/л), таурина (около 4000 мг/л) и D-глюкуроно-γ-лактона (около 2400 мг/л) среди прочих ингредиентов, а также потребления «энергетических напитков» или кофеина в комбинации с алкоголем.

В 1999 г. SCF (1999) посчитал, что вклад «энергетических напитков» в поступление кофеина у небеременных взрослых не является предметом беспокойства, основываясь на предположении что «энергетические напитки» заменят другие источники кофеина, такие как кофе или чай. В отношении детей SCF сделал заключение, что потребление 160 мг кофеина в день из 0,5 л «энергетических напитков», что эквивалентно 5,3 мг/кг мт в день для 10-летнего ребёнка массой 30 кг, может привести к изменениям поведения, таким как повышенное возбуждение, раздражительность, нервозность или тревожность, основываясь на исследованиях, упомянутых в разделе 2.1.

В 2003 г. SCF (2003) посчитал маловероятным, что D-глюкуроно-γ-лактон будет взаимодействовать с кофеином, таурином, алкоголем или эффектами физической нагрузки. Кофеин оказывает стимулирующее действие на ЦНС, и, хотя таурин действует,

в основном, как ингибирующий нейромодулятор, SCF не смог исключить возможности стимулирующего действия кофеина и таурина на ЦНС. Это основывалось на исследовании у крыс, которое продемонстрировало стимулирующее действие на локомоторную активность после потребления таурина у всех групп крыс, прошедших лечение. Основываясь на антагонистических эффектах кофеина и таурина на сердечно-сосудистую систему (ССС), отмечаемых *in vitro* в ходе исследований у животных и в исследованиях у людей, проведённых либо с кофеином, либо с таурином, SCF посчитал, что, если происходят какие-либо взаимодействия между кофеином и таурином, оказывающие влияние на сердечно-сосудистую систему, таурин может уменьшить такое воздействие кофеина. SCF также отметил возможность аддитивных эффектов таурина и кофеина на диурез (в результате различных механизмов), которые могут обостриться в результате потребления алкоголя и потения в период физической нагрузки. Это теоретически может привести к краткосрочному обезвоживанию, но не проводилось исследований у людей, изучающих такую возможность. Большинство исследований указывают на то, что кофеин не будет обострять нежелательные воздействия алкоголя на ЦНС.

В 2009 г. Комиссия по пищевым добавкам и источникам питательных веществ, добавляемых в пищевые продукты, (Комиссия ANS) сделала заключение, что воздействие D-глюкуроно-γ-лактона в концентрациях, которые обычно используются в «энергетических напитках», не вызывало опасений, даже у потребителей больших количеств (EFSA (Европейское управление безопасности пищевых продуктов), 2009). Аналогично SCF (2003) Комиссия ANS посчитала маловероятным, что D-глюкуроно-γ-лактон будет каким-либо образом взаимодействовать с кофеином, таурином, алкоголем или эффектами физической нагрузки. Комиссия ANS сделала заключение, что аддитивные воздействия таурина и кофеина на диуретические эффекты маловероятны, основываясь на интервенционном исследовании у людей (Riesenhuber et al., 2006), а также то, что возможное стимулирующее действие таурина на ЦНС было маловероятным, основываясь на результатах второго исследования у крыс, в ходе которого значение уровня отсутствия наблюдаемых нежелательных эффектов (NOAEL) для воздействия на поведение составило 1500 мг/кг мт в день.

В 2008 г. Федеральный институт оценки рисков (BfR) оценил безопасность «энергетических напитков» в свете сообщений о летальных исходах после потребления таких напитков, либо отдельно, либо в комбинации с алкоголем, которые преимущественно были связаны с ССС и ЦНС (BfR, 2008). BfR по-

считал, что нежелательное влияние на здоровье после потребления больших количеств «энергетического напитка» в комбинации с интенсивной физической нагрузкой или потреблением алкоголя не может быть исключено, и рекомендовал детям, беременным женщинам, кормящим грудью женщинам или лицам, являющимся «чувствительными» к кофеину (т.е. с аритмиями сердца или психическими нарушениями), не потреблять «энергетические напитки», особенно в больших количествах. Впоследствии BfR (BfR, 2009) оценил риск для здоровья, связанный с потреблением «энергетиков», которые содержат более высокие концентрации кофеина и таурина по сравнению с «энергетическими напитками» (от 50 до 200 мг кофеина и от 200 до 1 000 мг таурина на порцию). BfR заявил, что потребление «энергетиков» не представляет риска для здоровья при потреблении с соблюдением предложенных уровней суточного поступления от 50 до 200 мг кофеина.

В 2012 г. COT Великобритании (COT, 2012) оценил воздействие потребления кофеина из всех источников, включая «энергетические напитки», в комбинации с алкоголем на здоровье. Некоторое количество обсервационных (главным образом поперечных и ретроспективных) исследований у людей указывают на то, что высокие уровни поступления кофеина ассоциируются не только с высоким потреблением алкоголя, но также с использованием других психоактивных веществ. Аналогично, высокие уровни поступления «энергетических напитков» у некоторых лиц коррелировали с потреблением больших количеств алкоголя. Тем не менее, имеющиеся исследования не позволяют сделать заключение, «является ли это причиной того, что потребление энергетических напитков способствует употреблению людьми больших количеств алкоголя, либо связано с тем, что люди, которые склонны к более рискованному стилю поведения, обычно употребляют большие количества психоактивных веществ, включая кофеин и алкоголь». Результаты контролируемых интервенционных исследований у людей, которые были систематически рассмотрены Verster et al. (2012), были противоречивыми, что касается воздействий кофеина (от 1,1 до 5,6 мг/кг мт) на умственную деятельность (например, время двигательной реакции, средние показатели слежения и время реакции памяти) и субъективное восприятие алкогольной интоксикации при потреблении совместно с алкоголем (от 0,18 до 1,07 г/кг масса тела). COT сделал заключение, что гетерогенность методов и неврологических конечных точек известных интервенционных исследований не позволяли сделать достоверные заключения, противодействует ли кофеин острым нейрокognитивным эффектам алкоголя, а также то, что имеющиеся свидетельства не подтверждают ток-

сикологическое или поведенческое взаимодействие между кофеином и алкоголем. COT также отметил ограничения имеющихся данных и сомнительность такого заявления.

В 2013 г. Министерство здравоохранения Канады оценило риски для здоровья, ассоциируемые с потреблением «энергетических напитков» в Канаде (Rotstein et al., 2013). Оценка опасности основывалась на индивидуальных ингредиентах. Кофеин был идентифицирован в качестве ингредиента с наибольшим потенциалом поступления, вызывающего возможные опасения о здоровье. На основе этого ожидается, что чрезмерное потребление энергетических напитков может привести к последствиям для здоровья, аналогичным тем, что отмечаются при чрезмерном потреблении кофеина. Министерство здравоохранения Канады считает, что потенциал взаимодействия таурина и глюкуронолактона с кофеином, а также воздействие избыточного поступления таурина и глюкуронолактона на здоровье не известны. По результатам оценки опасности было сделано заключение, что общая популяция взрослых может потреблять две порции типичного энергетического напитка в день без каких-либо последствий для здоровья. Данное заключение основано на безопасности не кофеиновых ингредиентов энергетических напитков при уровне потребления и том факте, что кофеин из других пищевых источников в дополнение к содержащемуся в двух порциях энергетических напитков не представляет опасности для здоровья в целом здоровой популяции. Потребление энергетических напитков подгруппами популяции, такими как дети, подростки и беременные женщины, должно быть ограничено рекомендуемым максимальным суточным поступлением кофеина, как рекомендовано Министерством здравоохранения Канады (см. раздел 2.1). Министерство здравоохранения Канады сделало заключение, что свидетельства неубедительно указывают на вредоносное токсикологическое взаимодействие между «энергетическими напитками» и алкоголем.

Французское агентство по вопросам безопасности пищевых продуктов, окружающей среды и производственной гигиены (ANSES, 2013) проанализировало 212 сообщений о нежелательных явлениях, полученных в рамках Французской системы надзора за продуктами питания и посчитало, что причинная связь между потреблением «энергетических напитков» и сообщёнными нежелательными явлениями была очень вероятной или вероятной в 25 случаях (12%) и возможной в 54 (24%). Основные выявленные признаки и симптомы затрагивали ССС (например, сердечная недостаточность, ощущение сдавленности или боли в грудной клетке, тахикардия, высокое артериальное давление) и ЦНС (например, раздражитель-

ность, повышенная возбудимость, тревожность, приступы паники, галлюцинации, эпилепсия). Хотя большинство нежелательных явлений приписывались потреблению высоких доз кофеина, ANSES предположило, что таурин также мог вызывать дополнительные эффекты, что касается повышения артериального давления и индуцирования вазоспазма коронарных артерий. ANSES предостерегло от хронического потребления кофеиносодержащих напитков, включая «энергетические напитки», некоторыми подгруппами популяции с высоким риском нежелательных явлений, включая беременных (риск нарушения роста плода) и кормящих грудью женщин (кофеин выделяется в молоко), детей и подростков (нарушение режима сна, риск «аддиктивного поведения») на последующих этапах жизни), «медленных метаболизаторов кофеина», а также лиц с сердечными, психиатрическими или неврологическими нарушениями, почечной недостаточностью или тяжёлым заболеванием печени. ANSES также отметило, что дополнительный риск может возникнуть по причине различных моделей потребления «энергетических напитков» по сравнению с другими пищевыми источниками кофеина, например, острое поступление очень больших количеств, сопутствующее употребление алкоголя (повышенный риск аритмий сердца и маскирования алкогольной интоксикации) и/или сопутствующая интенсивная физическая нагрузка (повышенный риск развития сердечных явлений, обезвоживания и теплового удара). Аналогичные опасения возникли у Национального комитета по безопасности пищевых продуктов Италии в 2012 г, касающиеся потребления «энергетических напитков», особенно в комбинации с алкоголем¹¹.

2.3. Кофеин в комбинации с *p*-синефрином

Некоторое количество авторитетных органов в различных государствах-членах Европейского Союза (ЕС) провели оценки рисков (BfR, 2012; SLE, 2012) или издали предупреждения (Sundhedsstyrelsen, 2008; MHRA, 2012; Evira, 2013) относительно продуктов, содержащих *p*-синефрин, предназначенных для похудения и улучшения спортивных показателей, которые также содержат кофеин. Опасения возникли на основе сообщений и уведомлений Службы быстрого оповещения о загрязнённости пищевых продуктов и кормов для животных (RASFF) о нежелательном воздействии на здоровье.

BfR (2012) провёл обзор интервенционных исследований у людей, изучающих острые эффекты *p*-синефрина на артериальное давление и частоту пульса либо отдельно (Min et al., 2005; Bui et al., 2006;

Stohs et al., 2011), либо в комбинации с кофеином (Haller et al., 2005b; Haller et al., 2008; Seifert et al., 2011). Основываясь на этих исследованиях, BfR сделал заключение, что ожидается, что разовые дозы *p*-синефрина >27 мг могут значительно повышать артериальное давление у людей, и что эффект также может отмечаться при меньших дозах (около 5 мг) в комбинации с кофеином. BfR (2012) посчитал, что суточное поступление 6,7 мг *p*-синефрина из пищевых добавок является безопасным, предполагая, что общее поступление *p*-синефрина (из обычных пищевых продуктов и пищевых добавок) останется <25,7 мг (95-й процентиль поступления *p*-синефрина из обычных пищевых продуктов), даже у потребителей с высокими уровнями поступления совместно с пищей. На основе этих и других интервенционных исследований у людей (Penzak et al., 2001) Шведское национальное агентство по пищевым продуктам (SLE, 2010) и (ANSES, 2014) сделало заключение, что эффекты препаратов с единственным ингредиентом (*p*-синефрин) отмечаются при дозах около 20 мг, что при 50 мг отмечается явное воздействие на частоту сердечных сокращений и систолическое и диастолическое артериальное давление, а также то, что кофеин может потенцировать воздействие синефрина на сердечно-сосудистую систему. ANSES (2014) рекомендовало не комбинировать *p*-синефрин с кофеином, в то время как (Министерство здравоохранения Канады, 2011) установило предел 50 мг синефрина в добавках, содержащих один активный ингредиент, для здоровых взрослых и комбинацию кофеина и *p*-синефрина в суточной дозе вплоть до 320 мг и 40 мг соответственно.

2.4. Резюме предшествующих оценок безопасности

2.4.1. Кофеин

Рекомендации о максимальных уровнях потребления кофеина различными подгруппами популяции были сделаны различными национальными и международными органами, принимая во внимание множество последствий для здоровья.

Не возникло опасений о здоровье общей взрослой популяции, что касается острой токсичности, баланса кальция (при адекватном поступлении кальция), здоровья сердечно-сосудистой системы, риска развития рака или репродуктивной функции мужчин, при обычном поступлении кофеина из всех источников вплоть до 400 мг в день. Тем не менее, было отмечено, что разовые дозы 1,4 мг/кг мт и выше, принимаемые перед сном, могут нарушить сон у некоторых лиц (Landolt et al., 1995), а также то, что разовые дозы 3 мг/кг мт и выше могут усилить тревожность в не-

¹¹ http://www.salute.gov.it/imgs/c_17_pubblicazioni_1790_allegato.pdf

которых случаях, когда кофеин вводится внутривенно (Nickell and Uhde, 1994). Ранние рекомендации для беременных женщин и женщин детородного возраста не превышать потребления 300 мг кофеина в день основаны на некотором количестве поперечных и проспективных когортных исследований, в которых оценивалась взаимосвязь между привычным потреблением кофеина и множеством исходов (например, самопроизвольный аборт, преждевременные роды, задержка развития плода, врождённые пороки развития, постнатальное развитие). По результатам более поздней оценки рекомендуется не превышать потребления 200 мг кофеина в день в свете новых данных проспективного когортного исследования, в котором ЗВУР была идентифицирована в качестве наиболее чувствительного нежелательного исхода потребления кофеина в период беременности (Группа исследования CARE, 2008). Рекомендации относительно максимального суточного поступления кофеина у детей основывались на его острых и краткосрочных воздействиях на ЦНС. SCF отметил, что, принимая во внимание все известные интервенционные исследования у людей, проведённые у такой подгруппы популяции, дозы кофеина 5 мг/кг мт увеличивали возбуждение, раздражительность, нервозность или тревожность у некоторых испытуемых, в частности, если они обычно потребляли небольшие количества кофеина (SCF, 1999). Тем не менее, другие официальные органы (FSANZ, 2000; Health Canada, 2006; NNT, 2008; SHC, 2012) рекомендуют не превышать дозы 2,5 мг/кг мт в день, основываясь на данных единственного исследования (Bernstein et al., 1994).

2.4.2. Кофеин в комбинации с другими компонентами «энергетических напитков» и в комбинации с алкоголем

По результатам рассмотрения некоторого количества сообщений возникли опасения относительно потребления «энергетических напитков» и повышенного риска нежелательного воздействия на здоровье, включая ССС и ЦНС, особенно при их потреблении в течение непродолжительных периодов времени, в высоких дозах и в комбинации с алкоголем и/или физической нагрузкой. Хотя было признано, что такие нежелательные явления могли быть приписаны только кофеину, были предположены аддитивные и/или синергичные воздействия на сердечно-сосудистую систему и психологические эффекты других компонентов «энергетических напитков» на различные последствия для здоровья, особенно таурина. Опасения относительно возможности взаимодействия между кофеином и таурином, что касается стимулирующего действия на ЦНС, основываясь на исследовании у крыс, не были подтверждены в ходе последующих исследований у животных. Аналогично, было признано, что теоретические аддитивные диуретиче-

ские эффекты кофеина и таурина, упомянутые в предшествующих оценках, являются маловероятными, основываясь на интервенционном исследовании у людей, которое специфически изучало эту проблему (Riesenhuber et al., 2006). Воздействия в результате взаимодействия между кофеином и таурином на ССС были признаны маловероятными, основываясь на антагонистических эффектах кофеина и таурина, отмечаемых *in vitro* в ходе исследований у животных, а также в ходе исследований кофеина или таурина у людей. Исследования, оценивающие взаимосвязь высокого потребления кофеина и «энергетических напитков» с употреблением больших количеств алкоголя, потреблением других психотропных лекарственных средств и «рискованным поведением», были либо поперечными, либо ретроспективными и не позволили установить причинную роль кофеина или «энергетических напитков» в этом кластере. Также было признано маловероятным, что потребление алкоголя маловероятно будет обострять воздействия кофеина на ССС и/или ЦНС. Тем не менее, были высказаны опасения относительно антагонистических воздействий кофеина и алкоголя на ЦНС, а также возможности того, что кофеин может маскировать субъективное восприятие алкогольной интоксикации, что приводит к усилению «рискованного» поведения. Тем не менее, интервенционные исследования у людей, которые изучали эту проблему, дали противоречивые результаты (Verster et al., 2012).

2.4.3. Кофеин в комбинации с *p*-синефрином

Опасения, касающиеся совместного потребления кофеина и *p*-синефрина, являются результатом потенциальных синергичных воздействий этих двух веществ на ССС, особенно на артериальное давление. На основе интервенционных исследований у людей, которые изучали острые воздействия *p*-синефрина на артериальное давление и частоту пульса либо отдельно (Penzak et al., 2001; Min et al., 2005; Bui et al., 2006; Stohs et al., 2011), либо в комбинации с кофеином (Haller et al., 2005b, 2008; Seifert et al., 2011), авторитетные органы пришли к заключению, что *p*-синефрин в дозах от 20 до 27 мг повышает артериальное давление, а также то, что такой эффект усиливается при сопутствующем потреблении кофеина.

Продолжение читайте в следующем номере.

В связи с обширностью приводимого списка литературы, использованной при подготовке настоящего документа, предлагаем заинтересованному читателю обратиться к первоисточнику: Scientific opinion on the safety of caffeine. EFSA Journal 2015;13(5):4102.

Оригинал доступен по адресу:

<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/4102>