

Б. Пищевые добавки и пищевые отравления

Глава 39

Средства для снижения веса

Одни препараты для снижения веса (сIBUTрамин, фентермин) требуют рецепта от врача, другие (померанец, хитозан, гарциния камбоджийская) относятся к пищевым добавкам и продаются свободно. С тех пор как Закон о пищевых добавках от 1994 г. ввел новую категорию веществ (отличную от пищевых продуктов и лекарственных средств), которая включает витамины, микроэлементы, фитопрепараты, аминокислоты и в очень малой степени регулируется FDA, интерес к препаратам природного происхождения возрос. В результате сегодня для снижения веса предлагается множество средств растительного (и не только) происхождения; эффективность их зачастую не доказана, а некоторые могут причинить здоровью серьезный вред.

Несмотря на большое разнообразие средств для снижения веса, все они, как правило, действуют по одному из следующих механизмов: 1) подавление аппетита (анорексанты); 2) снижение всасывания компонентов пищи или удаление из ЖКТ неусвоенной пищи; 3) повышение основного обмена (табл. 39.1). Средства первой группы снижают аппетит и уменьшают количество потребляемых калорий. Сюда относятся симпатомиметики и серотонинергические средства; они обладают психостимулирующим действием и могут вызвать зависимость. Кроме того, для снижения аппетита применяют таблетки, содержащие пищевую клетчатку: в желудке и кишечнике они поглощают большое количество воды, разбухают и вызывают ощущение сытости, как после плотного приема пищи. Такие таблетки могут вызвать кишечную непроходимость. Некоторые средства подавляют всасывание в ЖКТ отдельных компонентов пищи (например, орлистат и хитозан подавляют переваривание и всасывание липидов). Низкокалорийные диеты, жидкие белковые диеты и «чай для похудения», в состав которых входят слабительные, способны вызвать обезвоживание, тяжелые электролитные нарушения и внезапную смерть. Для повышения основного

Таблица 39.1. Препараты и пищевые добавки для снижения веса, одобренные FDA

Препарат, пищевая добавка ^а	Механизм действия	Статус согласно FDA	Побочные эффекты и противопоказания ^б
Симпатомиметики			
Амфепрамон, мазиндол, фентермин	Увеличивают высвобождение норадреналина и дофамина	Рецептурный препарат, список IV	Сухость во рту, тремор, бессонница, головная боль, возбуждение, сердцебиение, артериальная гипертония, инсульт, аритмии. Противопоказания: прием ингибиторов MAO в течение последних 14 сут, глаукома, тиреотоксикоз
Экстракт помаранца (Citrus aurantium)	Содержит синефрины, усиливающие термогенез и, возможно, липолиз	Пищевая добавка	Артериальная гипертония, ишемия головного мозга, ишемия миокарда, удлинение интервала QTc
Гуарана	Содержит кофеин, который может усиливать термогенез	Пищевая добавка	Тошнота, рвота, бессонница, увеличение диуреза, тревожность, сердцебиение
Серотонинергические средства			
Сибутрамин	Ингибирует обратный захват серотонина и норадреналина	Рецептурный препарат, список IV	Тревожность, сухость во рту, бессонница, головная боль, артериальная гипертония, сердцебиение, нарушения менструального цикла. Противопоказания: те же, что для симпатомиметиков
Средства, препятствующие всасыванию липидов			
Орлистат	Ингибирует желудочную и панкреатическую липазу	Рецептурный препарат	Боль в животе, жирный стул, императивные позывы на дефекацию, недержание кала, дефицит жирорастворимых витаминов. Противопоказания: холестаз, хронические нарушения всасывания

Таблица 39.1 (окончание). Препараты и пищевые добавки для снижения веса, одобренные FDA

Препарат, пищевая добавка ^a	Механизм действия	Статус согласно FDA	Побочные эффекты и противопоказания ^b
Средства, препятствующие всасыванию липидов			
Хитозан	Нерастворимое волокно, добывается из морских ракообразных, связывает содержащиеся в пище жиры	Пищевая добавка	Снижение всасывания жирорастворимых витаминов. Противопоказания: аллергия к ракообразным
Клетчатка и прочие пищевые добавки			
Глюкоманнан	В желудке увеличивается в объеме, вызывая ощущение сытости	Пищевая добавка	При употреблении в виде таблеток — обструкция ЖКТ. Противопоказания: пороки развития ЖКТ
Гарциния камбоджийская	Повышает окисление жиров (не доказано)	Пищевая добавка	Неизвестны
Пиколинат хрома	Снижает уровень глюкозы и липидов в крови; снижает количество жировой ткани (не доказано)	Пищевая добавка	Дерматит, гепатит, в высоких дозах может быть мутагеном

^a В скобках приведены латинские названия.

^b Все препараты противопоказаны при беременности и лактации.

обмена применяют динитрофенол и тиреоидные гормоны, вызывающие тяжелые побочные эффекты.

Ряд средств для снижения веса изъят из продажи или запрещен FDA из-за серьезных побочных эффектов (табл. 39.2).

СИМПАТОМИМЕТИКИ

Препараты этой группы вызывают снижение веса, но имеют множество побочных эффектов, ограничивающих их применение. Первый из них — амфетамин — стал применяться в 1930-х гг. как средство для устранения заложенности носа, и вскоре было обнаружено, что он приводит к снижению веса. В основе этого эффекта лежит психостимулирующее действие, обусловленное повышенным высвобождением норадреналина и дофамина. Это приводит к прямому подавлению центра

Таблица 39.2. Препараты и пищевые добавки для снижения веса, не одобренные FDA

Препарат, пищевая добавка	Механизм действия	Побочные эффекты	Статус
Амфетамин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что у симпатомиметиков; психоз, развитие зависимости	Список II Федерального управления по борьбе с наркотиками
Бензфетамин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что у симпатомиметиков; психоз, развитие зависимости	Список III Федерального управления по борьбе с наркотиками
Кленбутерол	Бета ₂ - и β ₃ -адреностимулирующая активность	Тахикардия, головная боль, тошнота, рвота; могут быть длительными	Не одобрен
Дексфенфлурамин	Увеличивает высвобождение и ингибирует обратный захват серотонина	Пороки сердца, первичная легочная гипертензия	Изыят из продажи в сентябре 1997 г.
Чай для похудения (сенна, крушина, алоэ, жостер)	Травы со слабительным действием, стимулирующие опорожнение толстой кишки	Понос, рвота, тошнота, схваткообразные боли в животе, электролитные нарушения, развитие зависимости	В июне 1995 г. FDA потребовало нанесения предупредительной маркировки
Динитрофенол	Влияет на метаболизм, разобщая окисление и фосфорилирование	Гипертермия, катаракта, гепатотоксичность, возможен смертельный исход	Не одобрен
Ма-хуан (эфедра китайская)	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что для симпатомиметиков; психоз	В апреле 2004 г. запрещена FDA
Фенфлурамин	Увеличивает высвобождение и ингибирует обратный захват серотонина	Пороки сердца, первичная легочная гипертензия	Изыят из продажи в сентябре 1997 г.
Гуаровая камедь	Гигроскопичный полисахарид, разбухающий в желудке, вызывает чувство сытости	Обструкция пищевода, тонкокишечная непроходимость, возможен смертельный исход	В июле 1992 г. запрещена FDA

Таблица 39.2 (окончание). Препараты и пищевые добавки для снижения веса, не одобренные FDA

Препарат, пищевая добавка	Механизм действия	Побочные эффекты	Статус
Препарат «Липокинетикс» (натриевая соль усниновой кислоты, норадреналин, 3,5-дийодтиронин, йохимбин, кофеин)	Неизвестен	Острый гепатит	FDA выпустило предостережение в ноябре 2001 г.
Фендиметразин	Увеличивает высвобождение норадреналина и дофамина	Те же, что для симпатомиметиков; психоз	Список III Федерального управления по борьбе с наркотиками
Фенилпропаноламин	Альфа ₁ -адреностимулятор	Головная боль, артериальная гипертония, инфаркт миокарда, внутричерепные кровоизлияния	Изъят из продажи в ноябре 2000 г.

голода в гипоталамусе и повышению основного обмена. Отсутствие в молекуле симпатомиметика полярных гидроксильных групп повышает его жирорастворимость, поэтому у незамещенных соединений или соединений, содержащих в основном алкильные группы (амфетамина, эфедрина, фенилпропаноламина), психостимулирующее действие выражено сильнее.

Применение симпатомиметиков существенно ограничено из-за выраженных побочных эффектов и опасности привыкания. В умеренных дозах эти препараты вызывают головную боль, тремор, потливость, тахикардию, сердцебиение, бессонницу. При передозировке могут присоединиться более серьезные осложнения — резкое повышение АД, тревожность, возбуждение, маниакальное или психотическое состояние, эпилептические припадки, боль в груди, обмороки. Возможны ишемия миокарда, обусловленная спазмом коронарных артерий, аритмии и инсульт. При одновременном приеме ингибиторов MAO развиваются опасные для жизни взаимодействия.

Повышение АД — частое и тяжелое проявление передозировки симпатомиметиков (изредка это наблюдается и при использовании терапевтических доз этих средств). Возможны оглушенность и нарушения сознания, вызванные гипертонической энцефалопатией. Препараты, обладающие преимущественно α -адреностимулирующим действием, могут наряду с повышением АД вызвать рефлекторную брадикардию, что помогает поставить диагноз. У детей при отравлении симпатомиметиками

метиками опасность резкого подъема АД особенно высока, поскольку в этом случае больше доза вещества, приходящаяся на килограмм веса.

Выраженная артериальная гипертония требует активного лечения фентоламином (α -адреноблокатором быстрого действия) либо нитропруссидом натрия. Как и при отравлении кокаином, β -адреноблокаторы противопоказаны, так как преобладание активации α -адренорецепторов может вызвать еще большее сужение сосудов и повышение АД. При возбуждении, тахикардии и эпилептических припадках назначают бензодиазепины.

Фенилпропаноламин

Этот препарат применялся для снижения веса и отпускался без рецепта вплоть до 2000 г., когда выяснилось, что он повышает риск геморрагического инсульта у женщин. Он обладает как прямым (α -адреностимулирующим), так и непрямым (через повышение высвобождения норадреналина) симпатомиметическим действием. И то, и другое способствуют повышению АД при использовании высоких доз данного препарата.

Эфедрин

Эфедра китайская (*Ephedra sinica*, в китайской народной медицине называется ма-хуан) содержит шесть симпатомиметиков, известных под общим названием «алкалоиды эфедры». В апреле 2004 г. FDA запретила препараты эфедры из-за многочисленных случаев сердечно-сосудистых осложнений. В 2005 г. запрет был частично снят судом, но в конечном счете остался в силе. Тем не менее траву эфедры по-прежнему можно купить у специалистов по альтернативной медицине: это народное китайское средство против одышки и заложенности носа при бронхиальной астме, аллергии, простуде и гриппе. После запрета эфедры состав фитопрепаратов для снижения веса изменился. Многие из них теперь содержат экстракт померанца (*Citrus aurantium*), который является природным источником симпатомиметика фенилэфрина (*m*-синефрина); часто в их состав входят также кофеин, ивовая кора (содержит салицилаты), диуретики и другие компоненты. Померанцевая цедра, в китайской народной медицине носящая название жи ши, содержит изомер фенилэфрина *n*-синефрин.

СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКИЕ СРЕДСТВА

Препараты, влияющие на высвобождение серотонина и его обратный захват, применяются для лечения депрессии, тревожности, никотиновой зависимости, при предменструальной дисфории. Хотя все они в той или иной степени снижают потребление пищи, для лечения ожирения FDA одобрила лишь сибутрамин. Он блокирует обратный захват серотонина и норадреналина, но не усиливает высвобождение серотонина.

Среди побочных эффектов сибутрамина — повышение АД, ишемия миокарда и внезапная смерть. Поскольку сибутрамин повышает ЧСС и АД, он противопоказан при нелеченной артериальной гипертонии, ишемической болезни сердца, глаукоме и инсульте в анамнезе. Одновременный прием ингибиторов MAO, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, а также любых препаратов, влияющих на захват или высвобождение серотонина, может вызвать серотониновый синдром, для которого характерны возбуждение, гипертермия, вегетативные расстройства и миоклония.

В прошлом для лечения ожирения применяли дексфенфлурамин и фенфлурамин; однако случаи опасных осложнений со стороны сердца, выявленные уже после выпуска препаратов на рынок, привели к отказу от них. В 1990-е гг. была популярна комбинация препаратов для снижения веса, в обиходе носившая название «фен-фен», поскольку содержала фенфлурамин и фентермин: предполагалось, что она дает меньше осложнений и более эффективна при меньших дозах каждого из препаратов. Для лечения ожирения эта комбинация препаратов не была одобрена FDA, а в 1997 г. фенфлурамин сняли с производства после того, как у 24 женщин, принимавших фен-фен, было выявлено редко встречающееся поражение сердечных клапанов. Описаны также случаи первичной легочной гипертензии у принимавших фенфлурамин и дексфенфлурамин.

СРЕДСТВА, ПРЕПЯТСТВУЮЩИЕ ВСАСЫВАНИЮ ЛИПИДОВ

Орлистат — мощный ингибитор желудочной и панкреатической липазы, угнетающий гидролиз триглицеридов и тем самым снижающий всасывание продуктов этого гидролиза — моноглицеридов и жирных кислот. Орлистат не всасывается в ЖКТ. Его побочные эффекты зависят от количества жира в рационе. Возможны боль в животе, жирный стул, недержание кала, императивные позывы на дефекацию, учащение дефекации и метеоризм. Поскольку орлистат снижает всасывание жирорастворимых компонентов пищи, рекомендуется прием поливитаминных комплексов, содержащих витамины А, D, К и β-каротин, для профилактики возможного их дефицита.

Хитозан — пищевая добавка для снижения веса, которую получают из панцирей морских ракообразных. Полагают, что он связывается с липидами пищи и тем самым снижает их переваривание и всасывание.

ПРЕПАРАТЫ КЛЕТЧАТКИ

Гуаровую камедь получают из бобов гуара (*Cyamopsis psoraloides*). До 1992 г. она выпускалась в виде таблеток под названием «Cal-Ban 3000», но затем была запрещена FDA в связи с тем, что может вызвать об-

струкцию пищевода и тонкокишечную непроходимость. Это гигроскопичный полисахарид, который в желудке в 10—20 раз увеличивается в объеме, образуя студенистую массу, вызывающую ощущение сытости.

Глюкоманнан — еще одна разновидность клетчатки, состоящая из глюкозы и маннозы; его получают из корня конняку (*Amorphophallus conjak*), который в Японии употребляют в пищу. Соприкасаясь с водой, глюкоманнан примерно в 200 раз увеличивается в объеме, превращаясь в вязкую жидкость. Он может вызвать обструкцию пищевода. Глюкоманнан в капсулах серьезных побочных эффектов не вызывает — вероятно, потому, что капсула медленнее растворяется и глюкоманнан до разбухания успеваеет пройти в желудок.

ДИНИТРОФЕНОЛ

Динитрофенол повышает основной обмен путем разобщения окисления и фосфорилирования в митохондриях, действуя как ионофор. При этом нарушается протонный градиент, необходимый для создания макроэргических фосфатных связей и синтеза АТФ (гл. 13). В результате высвобождающаяся при окислении субстратов энергия рассеивается в виде тепла, что может вызвать повышение температуры, в некоторых случаях — опасное для жизни. Для отравлений динитрофенолом характерны недомогание, сыпь, головная боль, повышенное потоотделение, жажда, одышка; в более тяжелых случаях — гипертермия, гепатотоксичность, агранулоцитоз, дыхательная недостаточность, кома и смерть. Частым и серьезным осложнением является поздняя катаракта.

СЛАБИТЕЛЬНЫЕ И РВОТНЫЕ СРЕДСТВА

Чай для похудения, в состав которых входят растительные слабительные (сенна, крушина), могут вызвать профузный понос, гиповолемию и гипокалиемию; описаны случаи внезапной смерти, вероятно, вследствие аритмий. При постоянном употреблении слабительных могут развиться атония толстой кишки и толерантность — для достижения эффекта дозу слабительного приходится увеличивать.

Постоянное употребление сиропа ипекакуаны с целью вызвать рвоту при расстройствах пищевого поведения, в частности нервной анорексии с булимическим компонентом, вызывает кардиомиопатию, возможны аритмии и смерть. Описана также тяжелая миопатия, вызываемая содержащимся в сиропе ипекакуаны алкалоидом эметином. В связи со злоупотреблением сиропом ипекакуаны больными нервной булимией консультативный совет FDA в 2003 г. рекомендовал исключить это средство из списка безрецептурных препаратов.