

LÉKOVÉ INTERAKCE S KOFEINEM I.

doc. MUDr. Milan Grundmann, CSc.

Ústav klinické farmakologie FNŠP a Zdravotně sociální fakulty OU Ostrava

Kofein je pravděpodobně nejvíce užívaným lékem na světě, bez ohledu na věk, sociální, geografické a etnické rozdíly. Při dlouhodobém používání se vyvíjí tolerance k některým jeho účinkům a může se objevit i fyzická závislost s abstinencií příznaky při vysazení. Kofein je nejčastěji užíván jako součást různých nápojů a potravinových doplňků, je však též obsažen v řadě volně prodejných léků. Oblíbenost kofeinu vyplývá z jeho centrálně stimulujících účinků, které se projevují zlepšením nálady, poklesem únavy a zvýšením pracovní výkonnosti. Na druhé straně je diskutován podíl dlouhodobého podávání kofeinu na vývoj kardiovaskulárních onemocnění, osteoporózy, psychických poruch, návyku na léky atd. (1,2). Navzdory širokému použití kofeinu není mnoho zmínek o interakcích potravy obsahující kofein s léky, podávanými v klinické praxi.

Potravinové zdroje kofeinu

Hlavním zdrojem kofeinu v potravě je káva, čaj a různé nápoje. Konzumace kávy je nesporně hlavním zdrojem kofeinu, nejvíce v Evropě, kde se odhaduje spotřeba 4,6 kg/osobu a rok. V Asii je hlavním zdrojem kofeinu čaj, avšak i v evropských zemích je jeho spotřeba nezanedbatelná. Skandinávské země jsou největším konzumentem čaje ve světě a spotřebují touto formou více než 10 kg kofeinu na 1 osobu a rok (3). Mezi dětmi jsou největším dodavatelem kofeinu různé slazené nápoje. Kofein je též používán k léčebným účelům a je součástí různých kombinací, které jsou často volně prodejné (tabulka 1).

Různorodý farmakologický účinek kofeinu je využíván v řadě terapeutických indikací (4). Podává se při léčbě apnoe u nedonošenců, při postprandiální hypotenzi, spavosti, ke snížení váhy obezních pacientů. V kombinacích je používán jako přídatný lék v různých analgetických kombinacích. Účinnost a bezpečnost kofeinu jako léku závisí na

tom, jaký je potravinový příjem kofeinu. Může dojít buď k aditivnímu účinku s projevy nežádoucích reakcí (tabulka 2), přetrvávajících i po jeho vysazení, nebo naopak k minimalizaci jeho účinku v důsledku vytvoření tolerance. Volně prodejné léky a rozšířené samoléčitelství mohou situaci dále komplikovat.

V evropských zemích byla spotřeba kofeinu u dospělých stanovena na 3,5 mg/kg/den, v Dánsku je u dospělých i dětí dokonce větší (5). V Severní Americe je 80 % dospělých pravidelnými konzumenty kofeinu, jehož průměrná spotřeba činí 2,5 mg/kg/den, u dětí mladších 18 let 1 mg/kg/den.

Farmakodynamika kofeinu

Kofein je neselektivní antagonistu adenosinových A_1 a A_2 receptorů, mimoto též inhibuje fosfodiesterázu a snižuje intracelulární uvolňování kalcia v kosterním a srdečním svalu a v nervové tkáni.

V centrálním nervovém systému má kofein stimulační účinky. Zvyšuje stav bdělosti, snižuje únavu, zvyšuje pracovní aktivitu, zlepšuje náladu a motorické funkce. Účinek na kardiovaskulární systém je prostudován nejvíce. Mírná konzumace kofeinu nevyvolává arytmiie ani u zdravých a ani u pacientů s ischemickou chorobou srdeční (6). Je-li podán kofein v jednotlivé dávce osobám kofein neužívajícím, dojde k vyplavení katecholaminů, volných mastných kyselin a reninu se vzestupem krevního tlaku (7). Podobné účinky jsou minimální při chronické konzumaci, což je vysvětlováno vznikem tolerance. Proto také nebyly pozorovány žádné vážné důsledky ve velkých studiích, které by vyplývaly z jednorázového podání (7). Kofein má účinky diuretické, bronchodilatační, antinocicepční a analgetické, stimuluje kosterní sval a zvyšuje sekreci žaludečních šťáv.

Je-li kofein užíván pravidelně několik dnů, objeví se u většiny osob tolerance k řadě jeho účinků (1). Kofein může vyvolat i fyzickou závislost a po vysazení abstinencií příznaky (8). Nejčastějším abstinencií příznakem bývá bolest hlavy, únava, ospalost, úzkost, neklid a nespavost, méně často třes, svalová ztuhlost a zmatenost. Závažnost příznaků je závislá na množství pravidelně konzumovaného kofeinu (8).

Nežádoucí účinky kofeinu se projevují jako jeho zvýšené farmakodynamické účinky, které zahrnují centrální nervový systém (CNS), kardiovaskulární systém, gastrointestinální trakt a ledviny (tabulka 2). Uvědomění si těchto symptomů může pomoci lékařovi řešit některé neočekávané problémy v klinické praxi, vyplývající z konzumace kofeinu v nápojích a potravě. Tyto příznaky mohou být i výsledkem interakce kofeinu s lékovou terapií. Nejzávažnějšími účinky na CNS jsou delirium a křeče, v kardiovaskulárním systému od mírného zvýšení pulsové frekvence až k závažným arytmiím

Tabulka 1. Obsah kofeinu v nápojích, potravinách a lékových kombinacích

káva	bezkofeinová	< 5 mg/150 ml
	pražená	70–130 mg/150 ml
	instantní	50–70 mg/150 ml
čaj	ledový	65–75 mg/150 ml
	instantní	25–35 mg/150 ml
	sáčekový	30–50 mg/150 ml
nápoje (mg/360 ml)	coca-cola	45 mg
	pepsi-cola	38 mg
volně prodejné léky (mg/tab.)	Acifein	50 mg
	Acylcoffin	50 mg
	Aktinavad N	31,3 mg
	Algyl	70 mg
	Alnagon Neo	80 mg
	Ataralgin	70 mg
	Cephyl	40 mg
	Coldrex	25 mg
	Alnagon	80 mg

Tabulka 2. Projevy intoxikace kofeinem

centrální nervový systém	agitovanost
	úzkost
	delirium
	bolesti hlavy
	nespavost
	podrážděnost
	svalový třes
	neklid
kardiovaskulární systém	křeče
	senzorické poruchy
	arytmie
	palpitace
gastrointestinální systém	tachykardie
	bolesti břicha
	průjem
	nauzea
ledviny	zvracení
	zvýšená diuréza

Tabulka 3. Dávky, hladiny a účinky kofeinu

Dávka	koncentrace v krvi (Cmax)	účinek
1 mg/kg (šálek kávy)	1–2 mg/l	bdělost
5–8 mg/kg	8–10 mg/l	úzkost, stimulace dýchání, kardiovaskulární účinky, diuréza, zvýšená žal. sekrece
15 mg/kg (1 g)	30–50 mg/l	psychotické syndromy
5–10 g		smrtelná dávka

a oběhovému selhání. Závislost účinků kofeinu na dávce a maximální koncentraci ukazuje tabulka 3.

Farmakokinetika

Kofein se vstřebává ze zažívacího traktu velmi dobře a rychle a maximální koncentrace dosahuje za 1 hod. Je hydrofobní, proniká dobře membránami a je rychle distribuován do různých částí těla. Distribuční objem je 0,7 l/kg, proniká do slin, mléka a žluče. Na metabolismu kofeinu se podílí celá řada enzymů, hlavní biodegradační cestou je demethylace, zejména N³ demethylace na 1,7 – dimetylxanthin (paraxanthin), což tvoří 84 % demetylačních procesů (9). Hepatální N³ demethylace je katalyzována CYP 1A2, který

Literatura:

- Benowitz N.L.: Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med 1990, 41: 277–88.
- Stavric B.: Methylxanthines: toxicity to humans. 2.Caffeine. Food Chem Toxicol 1988, 26(7):645–62.
- Carrillo J.A., Benitez J.: Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. Clin Pharmacokinet 2000, 39 (2): 127–153.
- Sawynok J.: Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. Drugs 1995, 49(1): 37–50.
- Barone J.J., Roberts H.R.: Caffeine consumption. Food Chem Toxicol 1996, 34(1): 119–29.
- Myers M.G.: Caffeine and cardiac arrhythmias. Ann Intern Med 1991, 114(2): 147–50.

Tabulka 4. Léky úplně nebo částečně metabolizované CYP 450 1A2

Centrální nervový systém	
amitriptylin	klozapin
klomipramin	haloperidol (?)
fluvoxamin	olanzapin
mianserin	thioridazin (?)
impramin	ondansetron
Kardiovaskulární systém	
lidokain	Jiné látky
mexilatin	takrin
propafenon	paracetamol
propranolol	fenacetin
triamteren	pefloxacín
verapamil	kofein
warfarin	teofylin

Tabulka 5. Nelékové faktory ovlivňující aktivitu CYP 450 1A2

zvýšení aktivity	snížení aktivity
BMI – muskulaturní typ	BMI – obezní
káva	alkohol
grilované maso	gřepový džus
kouření	onemocnění jater
mužské pohlaví	ženské pohlaví
	těhotenství

se též podílí na N¹ a N⁷ demethylaci. CYP 1A2 zajišťuje 95 % primárního metabolismu kofeinu. Zbývající část je prováděna CYP 2E1, ethanol induktivní izoformou. Všechny tři dimetylxanthiny jsou dále demetylovány na monoxanthiny. V moči se objevuje pouze 1–2 % nezměněného kofeinu.

Podrodina CYP 1A se skládá ze dvou izoform – CYP 1A1 a 1A2. CYP 1A1 se nachází zejména v plicích, mléčné žláze, lymfocytech a placentě a může být výrazně indukovan kouřením (10). CYP 1A2 se nachází v játrech a tvoří asi 15 % celkového množství CYP. Je zodpovědný za aktivaci prokarcinogenů na reaktivní intermediální produkty (11), ale je též zodpovědný za metabolismus celé řady významných léků (tabulka 4). Nebyl u něho prokázán genetický polymorfismus, avšak množství konstitučních a zevních faktorů může způsobovat velkou interindividuální variabilitu lidského CYP 1A2 (tabulka 5). Kouření má dávkově závislý induktivní účinek na aktivitu CYP 1A2 (12).

- Denaro C.P., Brown C.R., Jacob P.D. et al.: Effects of caffeine with repeated dosing. Eur J Clin Pharmacol 1991, 40(3): 273–8.
- Evans S.M., Griffiths R.R.: Caffeine withdrawal: a parametric analysis of caffeine dosing conditions. J Pharmacol Exp Ther 1999, 289(1): 285–94.
- Gu L., Gonzalez F.J., Kalow W. et al.: Biotransformation of caffeine, paraxanthine, theobromine and theophylline by cDNA-expressed human CYP1A2 and CYP2E1. Pharmacogenetics 1992, 2(2):73–7.
- Guengerich F.P.: Roles of cytochrome P-450 enzymes in chemical carcinogenesis and cancer chemotherapy. Cancer Res 1988, 48(11): 2946–54.
- Guengerich F.P., Shimada T., Iwasaki M. et al.: Activation of carcinogens by human liver cytochromes P-450. Basic Life Sci 1990, 53:381–96.
- Carrillo J.A., Benitez J.: CYP1A2 activity, gender and smoking, as variables influencing the toxicity of caffeine. Br J Clin Pharmacol 1996, 41(6): 605–8.