

Kofeina. Część II. Kofeina a ciąża. Możliwość uzależnienia oraz toksyczność. Zastosowanie kofeiny w farmacji i kosmetologii

Caffeine. Part II. Caffeine and pregnancy. Possibility of caffeine addiction and its toxicity. Application of caffeine in pharmaceutics and cosmetology

HALINA BOJAROWICZ^{1/}, MAŁGORZATA PRZYGODA^{2/}

^{1/} Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Katedra Technologii Postaci Leku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

^{2/} absolwentka Wydziału Farmaceutycznego Collegium Medicum UMK

W II części pracy przedstawiono wpływ (potencjalne niebezpieczeństwo) kofeiny na ciążę i karmienie piersią oraz objawy zatrucia, które dotyczą głównie dzieci i młodzieży. Opisano aspekty dotyczące tolerancji, możliwości uzależnienia oraz interakcje.

Przedstawiono także zastosowanie kofeiny w farmacji oraz kosmetologii.

Słowa kluczowe: kofeina, kawa, ciąża, toksyczność kofeiny, leczenie bólu, leczenie bólu głowy, cellulit

Part II of the research paper introduces the influence (potential threats) of caffeine on pregnancy and breast feeding as well as the caffeine poisoning symptoms, mainly in children and youth. There have been described aspects relating to tolerance, possibility of caffeine addiction and possible interactions.

The use of caffeine in pharmaceutics and cosmetology also has been presented.

Key words: caffeine, coffee, pregnancy, toxicity of caffeine, treatment of pain, treatment of headache, cellulite

© Probl Hig Epidemiol 2012, 93(1): 14-20

www.phie.pl

Nadesłano: 22.11.2011

Zakwalifikowano do druku: 29.12.2011

Adres do korespondencji / Address for correspondence

dr n. farm. Halina Bojarowicz

Pracownia Technologii i Formy Kosmetyku, Wydział Farmaceutyczny Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, UMK w Toruniu ul. Jagiellońska 15, 85-067 Bydgoszcz

tel. 52 585 34 38, e-mail: hbojarowicz@cm.umk.pl

Kofeina jest szeroko dostępna pod postacią kawy, herbaty, czekolady, napojów typu energy drink i soft drink (Pepsi, Coca-Cola). Obecnie należy do najbardziej rozpowszechnionych, psychoaktywnych substancji na świecie. Istnieje także wiele leków zawierających kofeinę.

Wpływ na ciążę i laktację

Kofeina z łatwością przekracza barierę łożyska, osiąga we krwi i tkankach płodu poziom podobny do stężenia u matki [1]. Bierze się pod uwagę ewentualność teratogennego i embriotoksycznego działania kofeiny. Wady powstałe w okresie prenatalnym spowodowane są odmiennym metabolizmem u płodu [2]. Czas połowicznego rozpadu kofeiny w czasie ciąży jest trzykrotnie wydłużony [3]. Kofeina przekształcana jest do teofiliny w procesie demetylacji, która ponownie ulega przemianie w procesie metylacji do

kofeiny. Jest to przyczyna powstawania hiperkofeinemii, spotykana u wcześniaków w pierwszych dniach życia, których matki spożywały kofeinę w czasie ciąży [2,4].

W badaniach na zwierzętach duże dawki kofeiny wykazały działanie teratogenne. Eksperymenty wykonane na małpach wykazały, że stosowanie kofeiny (w dawkach 10-30 mg/kg/dzień) powoduje mniejszą masę urodzeniową, skrócenie długości ciała, zwiększenie liczby poronień i martwych płodów. U potomstwa występowały zmiany behawioralne [2]. Podczas badań na ciężarnych myszach obserwowano zmiany teratogenne, które nasilały się ze wzrostem dawki; rozszczep podniebienia, obrzęki, wylewy [2].

Jednakże w badaniach epidemiologicznych nie potwierdzono działania karcinogennego ani teratogennego spożywanej kawy czy herbaty [5]. W badaniach długofalowych nie wykazano zmian rozwojowych

u dzieci, których matki przyjmowały kofeinę podczas ciąży. Dzieci obserwowano przez 7,5 roku, co umożliwiło wykluczenie odległych następstw [2].

Istnieją jednak doniesienia, iż u dzieci matek pijących około 28 filiżanek kawy tygodniowo obserwowano rozszczep wargi, wady kończyn, przegrody międzykomorowej serca, spodziectwo, zespół Downa. W Japonii potwierdzono powyższe wyniki; częstość występowania wad była dwukrotnie wyższa (3,7%) w porównaniu z grupą kontrolną [2].

Wykazano, iż kofeina wpływa negatywnie na pracę serca płodu; zmniejsza rytm serca i zwiększa liczbę oddechów po wypiciu przez matkę 2 filiżanek kawy naturalnej. W badanej grupie wszystkie kobiety urodziły o czasie dzieci bez wad serca. Inne dane wskazują na niekorzystny wpływ dużych dawek kofeiny tuż przed porodem. Noworodki urodziły się z bradykardią, nieregularną pracą serca i pobudzeniem nadkomorowym. Zaburzenia ustąpiły samoistnie po pewnym czasie [2].

Przy spożywaniu wysokich dawek kofeina może powodować trudności z zajściem w ciążę [3]. Działa w sposób embriotoksyczny; w dawce powyżej 300 mg dziennie może powodować przerwanie ciąży [6,7]. Wykazano wyraźną zależność między zwiększoną liczbą poronień (70%) między 8 a 26 tygodniem ciąży a spożywaniem przeciętnych ilości kofeiny. Należy podkreślić, iż nadmierne spożycie kofeiny (ponad 600 mg/dzień) wiąże się ze zwiększeniem ryzyka utraty płodu, niską masą urodzeniową dziecka, przedwczesnym porodem, wzrostem częstości występowania u płodu czynności oddechowej oraz znacznym spadkiem podstawowej czynności serca. Jednakże kofeina stosowana z umiarem nie powoduje takich działań [1,2,8,9]. W badaniach ciężarnych kobiet przyjmujących powyżej 600 mg kofeiny dziennie wykazano, że 50% kobiet poroniło, u 31% ciąża zakończyła się porodem martwego dziecka, a u 12% – porodem przedwczesnym [2]. U kobiet, które przyjmowały 2-50 mg kofeiny dziennie w tygodniu zapłodnienia, zwiększone było ryzyko poronienia. U kobiet spożywających powyżej 50 mg kofeiny/dzień poród następował szybciej [6]. Według niektórych doniesień, wpływ kofeiny na zwiększenie ryzyka poronień nie jest jednoznaczny [10,11].

Z pewnością kofeina wzmacnia działanie innych leków, także ich działania niepożądane jak embriotoksyczność i teratogenność. Kofeina wzmacnia lub powoduje efekty toksyczne ergotaminy, nikotyny, acatazolidu, etanolu, propyfenazonu [2].

Dane są sprzeczne; nie ma jednoznacznego stanowiska w sprawie prenatalnej toksyczności kofeiny. *Food and Drug Administration* zalicza kofeinę do grupy B, co oznacza, że substancja może być stosowana w ciąży jedynie w przypadku konieczności. Z kolei Australijski

Komitet Oceny Leków uważa, że kofeina powinna zaliczać się do grupy C – substancja może być stosowana podczas ciąży, w przypadku gdy korzyść matki przewyższa potencjalne zagrożenie dla dziecka [2].

Kofeina występuje w mleku karmiącej matki. Spożycie przez matkę 35-336 mg kofeiny powoduje przyjęcie przez niemowlę karmione piersią dawki ok. 1,3-3,1 mg. Szacuje się, że zawartość w mleku 0,01-1,64 mg kofeiny wywołana jest spożyciem przez matkę 100 mg kofeiny [1,6]. Taki pokarm powoduje drażliwość noworodków oraz ich problemy ze snem [10].

Toksyczność

Kofeina jest substancją mało toksyczną ze względu na szybką eliminację z moczem [12]. Jednak objawy zatrucia mogą powodować znaczne cierpienie, ograniczenia w życiu społecznym oraz zawodowym. Osoby spożywające regularnie kofeinę są odporne na wystąpienie takich objawów ze względu na rozwój tolerancji. Bardziej podatne na zatrucia kofeiną są osoby, które nie spożywają regularnie kofeiny, dzieci i młodzież [11].

W dawce powyżej 1 g kofeina powoduje: skurcze mięśni twarzy i kończyn, zaburzenia czucia, nerwowość, drażliwość, bezsenność, niepokój psychiczny i ruchowy, poty, zaburzenia rytmu serca, tachykardię, zwiększoną diurezę, przyspieszony oddech, zaburzenia żołądkowo-jelitowe. W dawce 3-5 g kofeina pobudza ośrodkowy układ nerwowy łącznie z rdzeniem kręgowym, co może spowodować drgawki typu mieszanego [12]. Śmierć po spożyciu kofeiny występuje rzadko. Odnotowano przypadki śmierci po spożyciu 6,5 g, a także przeżycie po dawce 24 g [13].

Toksyczność kofeiny u dzieci przejawia się: ciężkimi wymiotami, tachykardią, pobudzeniem ośrodkowego układu nerwowego, zwiększoną diurezą.

Długotrwałe narażenie na kofeinę może powodować szereg zaburzeń związanych z nerkami, mięśniami i układem pokarmowym [13].

Tolerancja

Tolerancja określana jest jako potrzeba zażywania znacznie większych ilości, by osiągnąć pożądaną efekt [11]. Regularne spożycie kofeiny może prowadzić do rozwoju tolerancji, co jest uznawane za cechę uzależnienia [11,14]. Większość badań wskazuje, że kofeina prowadzi do rozwoju przewlekłej tolerancji. U osób dorosłych zażywanie umiarkowanej do wysokiej ilości kofeiny (300-1000 mg) przez trzy do pięciu dni, prowadzi do zmniejszenia rytmu serca. Tolerancja jest tracona po krótkim okresie abstynencji kofeiny. Istnieją również dowody na psychologiczne efekty tolerancji wywołane przez kofeinę. U osób spożywa-

jących regularnie kofeinę nie odnotowano napięcia, niepokoju, drżenia, nerwowości i zwiększenia energii. Nie we wszystkich badaniach wykazywano pełną tolerancję na działanie kofeiny [12].

Mechanizm rozwoju tolerancji jest niejasny. Uważa się, że tolerancja organizmu na subiektywne efekty (niepokój, nerwowość, lęk, drażliwość), wywołane przez kofeinę, może być wynikiem wyrównawczych zmian w receptorach dopaminowych, na skutek stałej blokady receptorów adenozytowych. U ludzi może także rozwinąć się, w ciągu kilku dni, tolerancja na fizjologiczne efekty wywołane przez kofeinę, takie jak zmiany ciśnienia krwi, częstości rytmu serca, diurezy. Natomiast każdorazowa ekspozycja na kofeinę wywołuje stymulację mózgu, szczególnie obszarów aktywności ruchowej oraz struktur uczestniczących w cyklu sen – czuwanie [15].

Uzależnienie

Przewlekłe spożywanie kofeiny może powodować uzależnienie fizyczne i psychiczne [14]. Długotrwanie nadużywana kofeina może doprowadzić do uzależnienia zwanego kofeinizmem, charakteryzującego się szeregiem działań niepożądanych, takich jak: niepokój, lęk, drażliwość, pobudzenie, drżenie mięśni, bezsenność, bóle głowy, zwiększona diureza, zaburzenia czucia, zaburzenia pracy sercowego (np. tachykardia, zaburzenia rytmu serca), zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego (nudności, wymioty, biegunka) [13,16].

Badania wykonane wśród młodzieży i dorosłych wykazują objawy uzależnienia u 20-100% regularnych konsumentów kofeiny. Tak duża rozbieżność wyników może być spowodowana zróżnicowaną metodologią badań [11].

Objawy wynikające z odstawienia kofeiny są następstwem uzależnienia. Przypuszcza się, iż skutki odstawienia są efektem zwiększonej wrażliwości na adenozyne przez neuroadaptację, przy czym neuroony ośrodkowego układu nerwowego dostosowują się do kompensacji stałej obecności kofeiny w mózgu [14,17]. Najczęściej przy odstawieniu zwracano uwagę na takie objawy jak: zmęczenie, ból głowy, osłabienie, senność, zmniejszenie aktywności, trudności w koncentracji, drażliwość, lęk, nerwowość i objawy grypopodobne. Prawdopodobieństwo wystąpienia obniżenia nastroju, zmęczenia i bólu głowy wzrastało wraz ze zwiększeniem uprzednio stosowanej dawki. Objawy grypopodobne nie były uzależnione od dawki. Następstwa takie pojawiały się po 6-43 godz. od odstawienia i trwały nawet 2-9 dni [14].

Objawy odstawienia odnotowano nawet u niemowląt, których matki spożywały duże ilości kofeiny w czasie ciąży. Niemowlęta wykazywały zwiększoną

drażliwość, a nawet wymioty. Objawy ustępowały po kilku dniach [15]. Odstawienie kofeiny u młodzieży wywołuje podobne efekty jak u niektórych dorosłych – ból głowy, senność, uczucie zmęczenia [11].

Interakcje

Kofeina jest metabolizowana w głównej mierze przy udziale izoenzymu CYP1A2 [6,18]. Zahamowanie jego aktywności przez substancje będące inhibitorami może być powodem zwiększenia stężenia kofeiny we krwi, nasilenia i wydłużenia jej działania, pojawienia się objawów niepożądanych, a nawet toksycznych. Z kolei nasilenie aktywności izoenzymu CYP1A2, przez substancje będące aktywatorami, przyczynia się do zmniejszenia stężenia kofeiny, zatem i skrócenia czasu jej działania. Ma to istotne znaczenie przy rozpatrywaniu interakcji między lekami, a także lekami i żywnością [18].

Aktywność enzymów podlega dużym zmianom. Może być zależna od: czynników chorobowych (uszkodzenia wątroby, nerek, gorączka), cyklu miesięczkowego, wieku, przyjmowanych leków, spożywanych pokarmów, cech osobniczych – w danej populacji występują osobniki wolno metabolizujące kofeinę z obecnością allelela CYP1A2*1F i szybko metabolizujące tę substancję z obecnością allelela CYP1A2*1A [6]. Na metabolizm kofeiny może mieć wpływ szereg czynników, w tym płeć, palenie papierosów, składniki żywności; spożywanie żywności pieczonej na węglu drzewnym lub roślin (np. kapusta pekińska, brukselka, brokuły), a także zażywanie narkotyków [18,19].

Obserwowano interakcje kofeiny, między innymi z takimi lekami jak: allopurinol, leki przeciwgrzybicze, leki układu sercowo-naczyniowego, antagoniści receptora H₂ histaminy (cymetydyna), metyloksantyny (teofilina), niesteroidowe leki przeciwzapalne (paracetamol), doustne środki antykoncepcyjne, fenylopropanolamina, inhibitory pompy protonowej [19].

Fluwoksamina (o działaniu przeciwdepresyjnym) jest silnym inhibitorem CYP1A2; zmniejszając aktywność CYP1A2 może prowadzić do zatrucia kofeiną. Inne selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, takie jak fluoksetyna i sertralina, wywierają słabszy efekt hamujący na CYP1A2 [18].

Obserwowano u pacjentów konkurencyjne hamowanie metabolizmu klozapiny przez kofeinę podczas jednoczesnego spożycia kofeiny i klozapiny [19].

Fluorochinolony wpływają na metabolizm kofeiny przedłużając jej działanie [20].

Cymetydyna w dawce 1 g na dobę doustnie zmniejsza klirens kofeiny i przedłuża jej okres półtrwania [5]. Spowolnienie wydalania kofeiny i wydłużenie

jej działania może prowadzić do nerwowości, nadmiernego pobudzenia i bezsenności [20].

Odnotowano zmniejszony klirens oraz zwiększony okres półtrwania kofeiny u kobiet stosujących doustne środki antykoncepcyjne. Przypuszcza się, że interakcja wynika z osłabienia wątrobowego metabolizmu kofeiny przez hormony płciowe, co może prowadzić do zwiększonej kumulacji kofeiny. Podobny wynik odnotowano podczas badań kobiet po menopauzie, którym podano kofeinę i estrogeny w hormonalnej terapii zastępczej [10].

Istnieje ryzyko wystąpienia ataku padaczkowego, a także wzrostu częstości napadów w przypadku spożywania dużych ilości kawy (lub innych napojów zawierających kofeinę) łącznie z lekami przeciwpadaczkowymi [21,22].

Teofilina, stosowana w leczeniu astmy, ma podobną budowę chemiczną oraz działanie jak kofeina [20]. Spożycie kofeiny może zmniejszyć klirens teofiliny o 23% i zwiększyć okres jej półtrwania [1]. Stosowanie obu substancji łącznie może powodować przedawkowanie [20].

Kofeina obniża pH soku żołądkowego oraz zwiększa żołądkowy i wątrobowy przepływ krwi, może poprawiać wchłanianie leków, niejonizowanych w środowisku kwaśnym, takich jak aspiryna [23,24].

Kofeina a nikotyna, alkohol i kokaina

Z badań wynika, iż osoby palące dużo tytoniu piją więcej kawy niż osoby niepalące. Nie potwierdzono, że palacze palą więcej podczas picia kawy [25]. Badania młodzieży, podobnie jak dorosłych, potwierdziły, że wysoki poziom spożycia kofeiny, zdefiniowany jako cztery lub więcej napojów kofeinowych dziennie, był związany z codziennym paleniem papierosów. Dane te sugerują, że przyzwyczajenie do spożywania kofeiny może prowadzić do krzyżowej wrażliwości na nikotynę oraz wzmacniać działanie nikotyny, a w późniejszym czasie powodować uzależnienie nikotynowe [11]. Według innych, picie kawy nie ma związku z ilością wypalanych papierosów [25].

Powszechną praktyką jest picie kawy po spożyciu alkoholu, w celu szybszego wytrzeźwienia. Podczas badań ośmiu zdrowym ochotnikom podawano alkohol w dawce 2,2 ml/kg m.c. oraz 150 mg kofeiny. W konsekwencji nastąpiło spowolnienie ogólnej reakcji organizmu na bodźce zewnętrzne. Zatem wnioskowano, że kofeina nie antagonizuje głównych skutków działania alkoholu. Inne badania pokazały, iż kofeina w dawce 400 mg może hamować niektóre następstwa alkoholu [10].

Stosowanie kofeiny pozwoliło zmniejszyć zażywanie kokainy u osób uzależnionych. Związek między

spożywaniem kofeiny i innych substancji może być spowodowany wpływem kofeiny na układ nerwowy [11,25].

Działanie synergistyczne kofeiny i innych leków przeciwbólowych może zostać częściowo wyjaśnione przez farmakokinetyczne interakcje w postaci zwiększenia wchłaniania lub zmniejszenia metabolizmu leków przeciwbólowych wywołane przez kofeinę [26].

Zastosowanie kofeiny w farmacji; leczenie bólu

Kofeina często jest stosowana w połączeniach z innymi lekami do wspomaganie działania przeciwbólowego. Występuje łącznie z kwasem acetylosalicylowym oraz paracetamolem [27]. Wzmacnia działanie innych leków przeciwbólowych o ok. 40%. Obserwowany synergizm kofeiny z kwasem acetylosalicylowym i paracetamolem, polega na hamowaniu syntezy PGE₂ w mikrogleju [28].

Badania kliniczne sugerują, że kofeina w dawkach powyżej 65 mg może zwiększać działanie przeciwbólowe innych leków [24]. Jednakże duże dawki kofeiny zwiększają ryzyko nerwowości i zawrotów głowy. Nie powinny być zatem stosowane ze względu na wątpliwy efekt zwiększenia działania przeciwbólowego, a także z powodu zwiększenia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego oraz fakt, iż w dużych dawkach sama kofeina może powodować bóle głowy [29].

Leczenie migrenowego i napięciowego bólu głowy

Bóle głowy typu napięciowego stanowią ok. 46% wszystkich bólów głowy. Wywołane są skurczem mięśni, trwają od ok. 30 min. do kilku dni. Występują trzykrotnie częściej niż migrena. Pacjenci sięgają wówczas po niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Połączenie paracetamolu z kofeiną może być alternatywą dla leczenia NLPZ [26,30]. Kofeina w dawce 15-65 mg jest również często łączona z kwasem acetylosalicylowym, kodeiną, a także z ergotaminą w dawce 100 mg [10]. Kofeina rozkurcza naczynia mózgowie i zmniejsza ciśnienie płynu mózgowo-rdzeniowego, co ma zastosowanie w naczynioruchowych bólach głowy. Połączenia kwasu acetylosalicylowego oraz paracetamolu z kofeiną okazały się bardzo skuteczne i bezpieczne w leczeniu bólu i epizodycznych bólów głowy [28].

Paracetamol, w przeciwieństwie do NLPZ, nie wpływa na czas krzepnięcia krwi, słabo hamuje agregację płytek krwi oraz obwodową cyklooksygenazę. Jest dość dobrze tolerowany przez układ pokarmowy. Połączenie paracetamolu w dawce 1000 mg i 130 mg

kofeiny okazało się lepsze w leczeniu napięciowych bólów głowy w porównaniu z samym paracetamolem (1000 mg). Przeciwbólowy mechanizm działania kofeiny polega na antagonistycznym działaniu na receptor adenozynowy oraz możliwości zwiększania noradrenaliny w ośrodkowym układzie nerwowym. Kofeina dodatkowo zmniejsza hepatotoksyczność paracetamolu [26,31,32].

W leczeniu migreny stosuje się połączenie kofeiny z ergotaminą. Kofeina nasila działanie ergotaminy i może działać na pozaczaszkowe naczynia lub aferentny nerw trójdzielny [1].

Leczenie nadwagi

W połączeniu z efedryną, kofeina powoduje niewielką, ale znaczącą, utratę masy ciała u osób otyłych, przy ograniczonym spożyciu kalorii przez dłuższy okres. Zmniejsza także stężenie triglicerydów w osoczu. Jest to przykład synergizmu, gdyż osobno substancje nie działają w ten sposób [1,33].

Leczenie hipotonii, eliminowanie zmęczenia, nadmiernego uspokojenia

U niektórych pacjentów kofeina znalazła zastosowanie w leczeniu hipotonii ortostatycznej występującej z powodu uszkodzenia układu autonomicznego. Skuteczność kofeiny wykazano jedynie w łagodnych przypadkach [10]. Dawka 250 mg kofeiny łagodzi niedociśnienie występujące po posiłku. U starszych osób poposiłkowe obniżenie ciśnienia tętniczego krwi występuje szczególnie po spożyciu wysokowęglowodanowych potraw [1]. Kofeina jest także wykorzystywana w zapaści naczyniowej, omdleniu, a także pod kontrolą lekarską w zatruciu alkoholem i lekami nasennymi [12]. Podawana jest łącznie z lekami antyhistaminowymi w celu zmniejszenia nadmiernego uspokojenia występującego po tych lekach. W podobnym celu łączy się ją z preparatami odchudzającymi, aby dostarczyć energii i wyeliminować zmęczenie [34]. Pomaga przywrócić sprawność umysłową, znosi uczucie znużenia lub senność [1]. Zwykle stosowana jednorazowa dawka kofeiny wynosi 100-200 mg; dobowo 300-500 mg. Więcej niż 200 mg kofeiny może wpłynąć znacząco na sen. Kofeina skraca sen, ale zachowuje fazy snu. Nie stwierdzono jednoznacznie, czy wpływ kofeiny na sen jest związany z tolerancją na kofeinę lub osobniczą wrażliwością [15].

Leczenie hipoglikemii

Udowodniono, że pojedyncza dawka 250 mg kofeiny zwiększa objawy ostrzegawcze i reakcje fizjologiczne przed pojawieniem się hipoglikemii u cukrzyków. Zaproponowano więc kofeinę jako uzupełnienie diety dla diabetyków, którzy mają trudności w rozpoznawa-

niu wystąpienia hipoglikemii. Podczas badań podawano kofeinę (200 mg dwa razy na dobę), co przyczyniło się do zwiększenia intensywności ostrzegawczych objawów hipoglikemii u pacjentów z cukrzycą typu 1 [10].

Kofeina jako czynnik kompleksujący

Kofeina okazała się dobrym czynnikiem kompleksującym wykorzystywanym w celu poprawy skuteczności terapeutycznej wielu leków. Obecność kofeiny jako może znacząco poprawić rozpuszczalność niektórych leków, takich jak Colecoxib [35].

Testy diagnostyczne

Pomiary metabolitów kofeiny w moczu lub oznaczanie CO₂ w wydychanym powietrzu po podaniu znakowanej dawki kofeiny C¹³ lub C¹⁴ wykorzystano do opracowania testów czynności wątroby oraz określenia aktywności poszczególnych enzymów [10]. Poprzez oznaczanie metabolitów kofeiny w płynach biologicznych, można ocenić zdolność wątroby do biotransformacji niektórych leków.

Zastosowanie w kosmetologii; walka z cellulitem

Cellulit, nazywany pomarańczową skórą, dotyczy 80-90% kobiet i może występować nie tylko u otyłych, ale i u szczupłych osób. Nie jest to stan patologiczny, lecz nieestetyczny [36]. Cellulit obejmuje takie obszary ciała, jak: brzuch, pośladki, piersi, górna część ramion, uda i kolana [37]. Istnieją różne hipotezy na temat przyczyny powstawania cellulitu; m.in. zaburzenia mikrokrążenia i stan zapalny w obrębie tkanki łącznej, który jest spowodowany rozpadem kolagenu w skórze właściwej, co prowadzi do powstania przepuklin tłuszczowych w tkance podskórnej [38].

Ksantyny, takie jak kofeina, wykorzystywane są w kosmetykach antycellulitowych ze względu na ich aktywność lipolityczną w stosunku do komórek tłuszczowych [37]. Kofeina hamuje fosfodiesterazę, co stymuluje lipolizę, a tym samym zmniejsza kumulację tłuszczu w lipocytach. Kofeina powoduje także wyrzut katecholamin i zwiększenie aktywności metabolicznej. Wynikiem jest poprawa wyglądu skóry [1,38].

Zastosowanie kofeiny w połączeniu z ultradźwiękami intensyfikuje zmniejszanie liczby komórek tłuszczowych [38]. Preparaty antycellulitowe z kofeiną stosowane są wyłącznie miejscowo ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych poprzez doustne przyjmowanie kofeiny [36,39].

Istnieją również dowody, że termogeniczne działanie kofeiny może zwiększać wydatek energetyczny i zmniejszać przyrost masy ciała [11].

Przykładem możliwości walki z cellulitem są rastyopy dla kobiet zawierające kofeinę, wprowadzone do obrotu w USA i Wielkiej Brytanii. Kofeina jest także dodawana do kosmetyków służących do makijażu i pielęgnacji skóry w celu zwiększenia przepływu krwi w skórze, zmniejszenia obrzęków, złagodzenia i rozjaśniania cieni pod oczami. Kofeinę można znaleźć także w szamponach, które mają przyspieszać wzrost włosów oraz ograniczyć uwarunkowane dziedzicznie ich wypadanie [11].

Inne zastosowania kofeiny

Kofeina jest często używana przez dzieci i młodzież w celu poprawienia wydajności uczenia się i pamięci oraz wyników sportowych [11]. Kofeina zwiększa wytrzymałość oraz możliwości wysiłkowe organizmu, co jest wykorzystywane przez sportowców.

Maksymalny dopuszczalny poziom kofeiny w moczu u sportowców to 12-15 mg/ml. Aby uzyskać takie stężenie kofeiny w moczu, należy wypić 5-6 filiżanek kawy, a przy takiej ilości działania niepożądane przewyższałyby korzyści z wyników sportowych. Umiarkowane ilości kofeiny są akceptowane w świecie sportu. Wykazano, że podawanie kofeiny po treningu jest bardziej skuteczne niż bezpośrednio przed nim, choć dokładny mechanizm tego zjawiska nie jest znany [11].

Podsumowując szerokie spektrum aktywności kofeiny, warto zwrócić uwagę nie tylko na znane walory tej dostępnej na co dzień substancji, ale również na działania niepożądane, które występują przy nadmiernym jej spożyciu. Szczególnie należy ograniczać stosowanie kofeiny u dzieci i młodzieży, a w czasie ciąży i karmienia piersią warto z niej zrezygnować.

Piśmiennictwo / References

1. Subramanian A. CNS stimulants. [in:] Drug facts and comparisons. Wolters Kluwer Health, St Louis 2008: 1077-1078.
2. Burdan F. Teratogenne i embriotoksyczne działanie kofeiny: fakty i hipotezy. Pol Merkuriusz Lek 2000, 9 (52): 726-728.
3. Wierzejska R, Jarosz M. Caffeine and health. Żyw Człow Metab 2003, 30(3/4): 1234-1241.
4. Burdan F. Ocena bezpieczeństwa stosowania bezrecepturowych nieopiodowych analgetyków i kofeiny w czasie laktacji. Pediatr Pol 2000, 5: 425-429.
5. Rang HP, Dale MM, Ritter IM. Leki wpływające na podstawowe układy organizmu. [w:] Farmakologia kliniczna. Czelej, Lublin 2001.
6. Dworzański W, Opielak G, Burdan F. Niepożądane działania kofeiny. Pol Merk Lek 2009, 27: 357-361.
7. Kuczkowski KM. The potential dangers of caffeine in pregnancy. Acta Anaesthesiol Scand 2010, 54: 524-527.
8. Dorostghoal M, Mahabadi MK, Adham S. Effects of Maternal Caffeine Consumption on Ovarian Follicle Development in Wistar Rats Offspring. J Reprod Infertil 2011, 12(1): 15-22.
9. Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, et al. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. Eur J Epidemiol 2010, 25: 275-280.
10. Sweetman SC. Martindalle: the complete drug reference, tom 1. Pharmaceutical Press, London 2007.
11. Temple JL. Caffeine use in children: What we know, what we have left to learn, and why we should worry. Neurosci and Biobehav Rev 2009, 33: 793-806.
12. Wielosz M, Kleinrok Z. Leki cucące i psychostymulujące. [w:] Danysz A, Kleinrok Z. Podstawy farmakologii. Volumed, Wrocław 1996: 273-274.
13. Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, et al. Effects of caffeine on human health. Food Addit Contam 2003, 20 (1): 1-30.
14. Ozungur S, Brenner D, El-Sohemy A. Fourteen well-described caffeine withdrawal symptoms factor into three clusters. Psychopharmacol 2009, 201: 541-548.
15. Nehlig A. Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. Neurosci Biobehav Rev 1999, 23: 563-576.
16. Duarte PM, Marques MR, Bezerra JP. The effects of caffeine administration on the early stage of bone healing and bone density. A histometric study in rats. Arch Oral Biol 2009, 54: 717-722.
17. Phillips-Bute BG, Lane JD. Caffeine Withdrawal Symptoms Following Brief Caffeine Deprivation. Physiol Behav 1998, 63(1): 35-39.
18. Kot M, Daniel W. Caffeine as a marker substrate for testing cytochrome P450 activity in human and rat. Pharmacol Rep 2008, 60: 789-797.
19. Carrillo JA, Benitez J. Clinically Significant Pharmacokinetic Interactions Between Dietary Caffeine and Medications. Clin Pharmacokinet 2000, 39(2): 127-153.
20. Graedon J, Graedon T. Interakcje leku z żywnością, Interakcje leków na receptę z lekami bez recepty. [w:] Niebezpieczne interakcje leków. ANTA, Warszawa 1998: 52-53, 116-117.
21. Jankiewicz K, Chrościńska-Krawczyk M, Błaszczuk B i wsp. Kofeina a leki przeciwpadaczkowe: dane doświadczalne i kliniczne. Prz Lek 2007, 64(11): 965-967.
22. Chrościńska-Krawczyk M, Jargiełło-Baszak M, Wałek M i wsp. Caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs: experimental and clinical data. Pharmacol Rep 2011, 63: 12-18.
23. Goldstein J. Caffeine as an analgesic adjuvant. Inflammopharmacology 2001, 9(1,2): 51-61.
24. Zhang W. A benefit-risk assessment of caffeine as an analgesic adjuvant. Drug Saf 2001, 24(15): 1127-1142.
25. Tanda G, Goldberg SR. Alteration of the Behavioral Effects of Nicotine by Chronic Caffeine Exposure. Pharmacol Biochem Behav 2000, 66(1): 47-64.
26. Pini LA, Bene E, Zanchin G i wsp. Tolerability and efficacy of a combination of paracetamol and caffeine in the treatment of tension-type headache: a randomized, double-blind, double-dummy, cross-over study versus placebo and naproxen sodium. J Headache Pain 2008, 9: 367-373.

27. Ferrari A, Savino G, Gallesi D i wsp. Effect of overuse of the antimigraine combination of indomethacin, prochlorperazine and caffeine (IPC) on the disposition of its components in chronic headache patients. *Pharmacol Res* 2006, 54: 142-149.
28. Diener HC, Pfaffenrath V, Pageler L, et al. The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalalgia* 2005, 25: 776-787.
29. Sawynok J. Caffeine and Pain. *Pain* 2011, 152(4): 726-729.
30. Mrozińska M. Ciśnieniowe bóle głowy – leki przeciwbólne bez recepty. *Przew Lek* 2004, 5: 81-85.
31. Raińska-Giezek T. Wpływ kofeiny na toksyczność i farmakokinetykę paracetamolu. *Rocz Pomor Akad Med* 1995, 41: 69-85.
32. Straube A, Aicher B, Fiebich BL i wsp. Combined analgesics in (headache) pain therapy: shotgun approach or precise multi-target therapeutics? *Bio Med Central Neurol* 2011, 11: 1-15.
33. Molnar D, Torok K, Erhardt E, et al. Safety and efficacy of treatment with an ephedrine/caffeine mixture. The first double-blind placebo-controlled pilot study in adolescents. *Int J Obes* 2000, 24: 1573-1578.
34. Kaddoumi A, Nakashima MN, Wada M i wsp. Pharmacokinetic interactions between phenylpropanolamine, caffeine and chlorpheniramine in rats. *Eur J Pharm Sci* 2004, 22: 209-216.
35. Shakeel F, Faisal MS. Caffeine: A potential complexing agent for solubility and dissolution enhancement of celecoxib. *Pharm Biol* 2010, 48(1): 113-115.
36. Pavicic T, Borelli C, Korting HC. Cellulite – das größte Hautproblem des Gesunden? Eine Annäherung. *J Dtsch Dermatol Gesellschaft* 2006, 4: 861-870.
37. Velasco M, Tano C, Machado-Santelli GM, et al. Effects of caffeine and siloxanetriol alginate caffeine, as anticellulite agents, on fatty tissue: histological evaluation. *J Cosm Dermatol* 2008, 7: 23-29.
38. Pires-de-Campos M, Leonardi G, Chorilli M, et al. The effect of topical caffeine on the morphology of swine hypodermis as measured by ultrasound. *J Cosm Dermatol* 2008, 7: 232-237.
39. Mustapha RB, Lafforgue C, Fenina N, et al. Influence of drug concentration on the diffusion parameters of caffeine. *Indian J Pharmacol* 2011, 43(2): 157-162.