

КОФЕЇН: ФІЗИОЛОГІЧНІ, БІОХІМІЧНІ ТА КВАНТОВО-ФАРМАКОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ

Іван Чекман¹,

*член-кореспондент НАН і
АМН України, професор*

Надія Горчакова¹,

докт. мед. наук, професор

Тетяна Звягінцева²,

докт. мед. наук, професор

Ганна Сирова²,

Тетяна Небесна¹

*¹Національний медичний
університет*

ім. О.О. Богомольця,

*²Харківський національний
медичний університет*

Кофеїн (1,3,7-триметилксантин) належить до медикаментів, що широко застосовуються у медичній практиці. Продовжуються дослідження з вивчення механізмів дії даного алкалоїду, який отримують з листя чаю, насіння кави, какао, коли; розроблені методи синтезу кофеїну. За останні роки у науковій літературі з'явилися повідомлення про нові механізми дії кофеїну. Тому в цій оглядовій статті узагальнені дані літератури та результати досліджень авторів, що торкаються фармакокінетики, фармакодинаміки, фізіологічних, біохімічних та квантово-фармакологічних механізмів дії кофеїну.

Фармакокінетика. Кофеїн добре всмоктується у шлунково-кишковому тракті, швидко проходить крізь біологічні мембрани. Вже через 15 хвилин після прийому внутрішньо реєструється препарат у крові, терапевтичне концентрація утримується до 2 годин і поступово знижується. Однак при введенні людині в дозі 5 мг/кг спостерігалася максимальна концентрація кофеїну в плазмі, що досягала 46 ммоль [32]. Для здорової дорослої людини період напіврозпаду кофеїну становить приблизно 3–4 години. Цей час залежить, головним чином, від індивідуальних особливостей організму, таких як: вік, стан функції печінки, вагітність, прийом лікарських засобів та активність ферментів, які беруть участь у метаболізмі кофеїну. Переважна частина кофеїну метаболізується у печінці цитохромом P450, а також шляхом диметилювання та окиснення. У печінці кофеїн метаболізується за допомогою системи ензимів цитохрому P450 (особливо, 1A2 ізоензим) з утворенням диметилксантинів, кожен з яких чинить вплив на організм [16, 29, 31].

1. Параксантин (78–84%) — активізує розщеплення жиру, що призводить до збільшення гліцерину та рівня вільних жирних кислот у плазмі крові.

2. Теобромін (8–12%) — розширює кровоносні судини та збільшує об'єм сечі.

3. Теофілін (2–4%) — розслаблює гладкі м'язи бронхів. Майже 10 % кофеїну виводиться з організму у незміненому вигляді через нирки, вміст кишечнику.



4. Метаболіти кофеїну так само, як 1-метилксантин та 1-метилсечова кислота (2–5%) запобігають окисненню ліпопротеїнів низької щільності подібно до кислоти аскорбінової у дозі 40 ммоль, тобто мають антиоксидантні властивості.

Метаболіти кофеїну у фізіологічних концентраціях пригнічують активність полі(АДФ-рибозо)полімерази-1 в епітеліальних клітинах. З цим пов'язаний протизапальний ефект кофеїну і можливість впливу на функцію серцево-судинної системи [22].

Фармакодинаміка.

Фізіологічні механізми дії. Кофеїн виявляє виражену стимулюючу дію на центральну нервову систему: він стимулює психічну діяльність, підвищує розумову і фізичну працездатність, рухову активність, скорочує тривалість відповіді на зовнішні подразники.

Механізм стимулюючої дії кофеїну на центральну нервову систему вперше встановив відомий російський вчений-фізіолог, лауреат Нобелівської премії І.П.Павлов. Згідно з його дослідженням стимулююча дія на кору головного мозку зумовлена властивістю цього алкалоїду підсилювати і концентрувати процеси збудження, послаблювати умовне гальмування, покращувати рефлекторну діяльність головного мозку. Кофеїн зменшує втому, сонливість, полегшує сприйняття інформації, покращує розумову та фізичну діяльність людини. Кофеїн збуджує центри блукаючого нерва. Частіше спостерігається підвищення частоти й поглиблення дихання, але вплив на центри блукаючого нерва може змінити цей ефект. У великих дозах кофеїн посилює рефлекси спинного мозку внаслідок полегшення міжнейронної передачі імпульсів. Вплив кофеїну на функцію ЦНС залежить від типу нервової системи: для слабкого типу — стимулююча дія проявляється від малих доз, для сильного — необхідні більші дози кофеїну [7, 19, 20].

Значне місце у фармакодинаміці кофеїну посідає його вплив на серцево-судинну систему, що складається з центральних та периферичних ефектів даного алкалоїду [7, 33, 34, 38]. Вплив на функцію ЦНС, центри до-

вгастого і спинного мозку поєднується з прямою дією на міокард. Впливаючи безпосередньо на серцевий м'яз, кофеїн прискорює роботу серця, скорочення міокарда стають інтенсивнішими. Залежно від дози кофеїну може спостерігатися позитивна інотропна дія у низьких дозах, а у великих — також позитивний хронотропний ефект внаслідок вивільнення кальцію з депо ендоплазматичної сітки. Проте збудження центрів блукаючого нерва може бути причиною брадикардії. У великих дозах кофеїн спричиняє тахікардію, іноді аритмію. Підвищення сили скорочення міокарда сприяє збільшенню хвилинного об'єму крові і зумовлює зниження центрального венозного тиску. При пониженні артеріального тиску, колапсу і шоківих станах кофеїн спричиняє підвищення тиску. При нормальному кров'яному тиску кофеїн не має суттєвих змін артеріального тиску.

Експериментальні дослідження останніх років підтримують гіпотезу, що кофеїн впливає на серцево-судинну систему не тільки за рахунок підвищення периферичного судинного опору, але також внаслідок підвищення тону артерій та рефлексогенності артеріальної стінки. При вимірюванні периферичного тиску стало зрозуміло, що вплив на цей показник повністю не пояснює пресорні ефекти кофеїну, тому що препарат більше впливає на тиск в аорті.

Встановлено також, що введення кофеїну в дозі 16 мг/кг підвищує м'язову активність, а при збільшенні дози — понижує [27, 35].

Своєрідна дія кофеїну на судини: під впливом цього алкалоїду судини смугастих м'язів, серця, нирок розширюються, а органів черевної порожнини — звужуються. Судини мозку при дилатації під впливом кофеїну звужуються, підвищується їхній тонус, що зумовлює його лікувальний ефект при мігрені. Кофеїн виявляє помірний спазмолітичний вплив на гладенькі м'язи бронхів і жовчних ходів, на смугасті м'язи кофеїн чинить стимулюючу дію [7, 26].

Під впливом кофеїну підвищується секреція залоз шлунка (збільшується кислотність шлункового соку і вміст пепсину в ньому). Кофеїн підвищує діурез, що є наслідком по-

ліпшення ниркової гемодинаміки і пригнічення реабсорбції Na^+ та води в ниркових каналцях [7].

Біохімічні механізми дії. Молекулярний механізм дії кофеїну зумовлений впливом на різні ланки обміну речовин в організмі [14, 19, 24, 39]:

1. Пригнічуючи активність ферменту фосфодіестерази, кофеїн сприяє накопиченню внутрішньоклітинного циклічного аденозинмонофосфату, що призводить до посилення обміну речовин у тканинах організму.

2. Ксантини, в тому числі і кофеїн, мають властивість взаємодіяти зі спеціальними аденозиновими (пуринергічними) рецепторами організму, ендogenousним лігандом яких є пуриновий нуклеотид — аденозин. Аденозин розглядається як ендogenousний медіатор, що виявляє пригнічуючу дію на центральну нервову систему. Заміна кофеїном аденозину призводить до збуджуючого ефекту. Таким чином, кофеїн впливає на фізіологічні механізми діяльності нервових клітин та міокарда.

3. Зміни оксидантної та антиоксидантної систем організму під дією кофеїну. Методом електронної спінової резонансної спектроскопії *in vitro* встановлена антирадикальна властивість кофеїну як скавенжера (від англійського scavenging — той, хто забирає) гідроксильних радикалів [39]. Встановлено значне пониження NO у повітрі, що видихає людина, під впливом кофеїну [15]. Це свідчить про властивість кофеїну модулювати синтез NO в клітинах [27]. NO утворюється в процесі перетворення L-аргініну до цитруліну завдяки дії ферменту NO-синтази. Є багато ізоформ NO-синтази, наприклад, нейрональна NO-синтаза (nNOS або I типу), індубібельна NO-синтаза (iNOS або II типу), ендотеліальна NO-синтаза (eNOS або III типу) [37, 41]. NO модулює серцеву функцію, впливаючи на співвідношення кальцієвих каналів із диханням та окиснювальним фосфорилуванням [12, 23, 25].

Таким чином, для кофеїну та його метаболітів характерна антиоксидантна дія, що має значення у прояві клініко-фармакологічних властивостей даного алкалоїду.

Вплив кофеїну на апоптоз клітин. Зміни процесу апоптозу в міокарді мають місце при багатьох патологічних станах, включаючи гіпоксію та ішемію, які виникають при реперфузії, інфаркті міокарда, гіпертрофії міокарда, вираженій артеріальній гіпертензії та дуже часто при тяжкій серцевій недостатності [28]. Кофеїн може впливати на апоптоз у м'язах дозозалежно: в малих концентраціях (менше 50 ммоль/л) він запобігає виникненню апоптозу, в той час як у більших концентраціях — стимулює цей процес [24]. Завдяки цим даним можна стверджувати, що кофеїн модифікує функцію м'язів, тривалість циклів життя і смерті клітин. Незважаючи на результати, що підтверджують існування зв'язку між фармакодинамікою кофеїну і процесами апоптозу, протягом тривалого часу залишалися нез'ясованими питання про дію кофеїну після його введення у високих дозах на процеси апоптозу в міокарді *in vivo*. Але в останні роки проведені дослідження, результати яких свідчать, що одноразове введення кофеїну в високій дозі відіграє провідну роль в активації NO-синтази та експресії протеїнів (Вах/Вс12), тобто білків, що регулюють процеси апоптозу в міокарді щурів [10, 18, 36].

Отримані дані дозволяють зробити припущення, що NO та NO-синтази похідні можуть взаємодіяти з електронотранспортним ланцюгом, впливати на проникність пор мітохондрій та на післяішемічні ушкодження. Цей механізм є головним в NO-регулюючій кардіопротекції [11, 40].

Вплив на інші види обміну речовин. Під впливом кофеїну підвищується загальний обмін, потреба клітин у кисні, прискорюється глікогеноліз, ліполіз, виникає гіперглікемія. Енергізуючий вплив кофеїну дозволяє поліпшити фізичні можливості людини, і ця дія є дозозалежною [13, 21, 30, 34]. Прийом 5 склянок кави (400 мг або 5 мг/кг) підвищує фізичну активність протягом ночі та утримує людину від засинання [30].

Квантово-фармакологічні властивості. У науковій літературі недостатньо досліджень з вивчення квантово-фармакологічних властивостей кофеїну. Тому проведено опти-

мізацію геометрії молекули кофеїну послідовно методом молекулярної механіки ММ+ та напівемпіричним методом РМЗ з використанням алгоритму Рібера-Полака [1, 4]. Визначали такі показники: відстані між атомами (Å); значення кутів між зв'язками (°); розподіл електронної щільності тільки зовнішніх валентних електронів; розподіл електростатичного потенціалу в молекулі; загальна енергія напруження молекули (ккал/моль); енергія зв'язування (ккал/моль); електронна енергія (ккал/моль); енергія між'ядерної взаємодії (ккал/моль); теплота утворення (ккал/моль); заряди на атомах (ат. од.); значення дипольного моменту молекули (Д); локалізація та енергія вищої зайнятої (ВЗМО) і нижчої вакантної (НВМО) молекулярних орбіталей (eV); значення абсолютної жорсткості (η) (eV) [5, 6, 9].

За допомогою квантово-хімічних досліджень встановлені основні структурні, енергетичні та електронні характеристики молекули кофеїну. Основними реакційними центрами молекули є атоми кисню та азоту; за хімічною структурою молекула кофеїну належать до м'яких реагентів; центрами протонування та утворення водневих зв'язків у молекулі кофеїну є атоми кисню та атом азоту N₁₂. Найактивніше проявляється взаємодія молекули кофеїну з м'якими речовинами лужного характеру — лужними амінокислотами, ненасиченими і ароматичними сполуками. Квантово-фармакологічні властивості кофеїну можуть бути основою для встановлення фізіологічних, біохімічних та молекулярних механізмів дії, а також здатності даного алкалоїду потенціювати протибольовий та інші ефекти лікарських засобів.

Застосування. Кофеїн застосовують для лікування мігрені, в якості психомоторного стимулятора для запобігання сонливості, широко використовується з метою поліпшення фізичної активності. Кофеїн входить до складу комбінованих препаратів, частіше у поєднанні з ненаркотичними анальгетиками [3, 7].

Кофеїн є метаболітним (похідне ксантину, що є складовою пурину, а останній — білка) препаратом, тому переноситься добре, хоча даний алкалоїд спричиняє побічні ефекти: тахікардію, інколи аритмію, неспокій, збудження. При тривалому застосуванні розвивається звикання, може виникнути психічна залежність (теїзм). Кофеїн заборонено застосовувати спортсменам, він вважається допінгом [2, 3, 8].

Таким чином, кофеїну притаманні такі фізіологічні, біохімічні та квантово-фармакологічні властивості:

1. Як метаболітний препарат кофеїн виявляє різнобічний вплив на функцію органів і систем організму.

2. Біохімічні механізми дії кофеїну обумовлені змінами в обміні циклічного аденозинмонофосфату, функції аденозинових рецепторів, оксидантної та антиоксидантної систем організму, апоптозу клітин, тобто має місце політропний компонент з біохімічної фармакології даного алкалоїду.

3. Квантово-фармакологічні дослідження показали, що основними реакційними центрами молекули кофеїну є атоми кисню та азоту.

4. Фармакологічні ефекти мають виражену дозозалежність.

Висновок. В оглядовій статті узагальнені дані літератури та власні дослідження, що стосуються фізіологічних, біохімічних та квантово-фармакологічних властивостей кофеїну. Детально аналізується вплив кофеїну на центральну, серцево-судинну, м'язову системи, функцію нирок. Привернуто увагу до впливу кофеїну на оксидантно-антиоксидантну систему, апоптоз клітин, обмін речовин, на які даний медикамент впливає дозозалежно. Розглянуто показання та протипоказання для застосування кофеїну, побічні ефекти. В механізмах дії кофеїну мають значення декілька факторів, які обумовлюють різні клініко-фармакологічні властивості даного препарату і можливість раціонального застосування у клінічній практиці.

ЛІТЕРАТУРА

1. Апостолова Е.С., Михайлюк А.И., Цирельсон В.Г. Квантово-химическое описание реакций. — М.: Издательский центр МОРФ, 1999. — 352 с.
2. Галенко-Ярошевский П.А., Чекман И.С., Горчакова Н.А. Очерки фармакологии средств метаболической терапии. — М.: Медицина, 2001. — 240 с.
3. Машковский М.Д. Лекарственные средства. В двух томах. Т. 1. — Харьков: Торсинг, 1998. — 560 с.
4. Минкин В.И., Симкин Б.Я., Миняев Р.М. Теория строения молекул. — Ростов-на-Дону: Феникс, 1997. — 560 с.
5. Небесна Т.Ю., Чекман І.С. Дослідження квантово-хімічних властивостей бета-адреноблокаторів — ателололу, метопрололу, пропранололу // Науковий вісник національного медичного університету імені О.О. Богомольця. № 4. — 2006. — С. 79–86.
6. Соловьев М.Е., Соловьев М.М. Компьютерная химия. — М.: Солон-пресс, 2005. — 325 с.
7. Харкевич Д.А. Фармакология: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 752 с.
8. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика. — К.: Здоров'я, 1991. — 200 с.
9. Чекман І.С. Квантова фармакологія: стан наукових досліджень // Лікарська справа. — 2007. — № 8. — С. 3–11.
10. Allsopp T.E., Wyatt S., Paterson H.F., Davies A.M. The proto-oncogene bcl-2 can selectively rescue neurotrophic factor-dependent neurons from apoptosis // Cell. — 1993. — Vol. 73. — P. 295–307.
11. Anversa P., Leri A., Rota M., Bearzi C., Urbanek K., Kajstura J., Bolli R. Stem cells, myocardial regeneration and methodological artifacts // Stem. Cell. — 2006. — Epub. Nov. 30.
12. Birnbaum L.J., Herbst J.D. Physiologic effects of caffeine on cross-country runners // J. Strength Cond. Res. — 2004. — Vol. 18(3). — P. 463–465.
13. Bonita J.S., Mandarano M., Shuta D., Vinson J. Coffee and cardiovascular disease: In vitro, cellular, animal, and human studies // Pharmacol. Res. — 2007. — Vol. 55. — P. 187–198.
14. Bruce C., Yates D.H., Thomas P.S. Caffeine decreases exhaled nitric oxide // Thorax. — 2002. — Vol. 57. — P. 361–363.
15. «Caffeine». The Pharmacogenetics and Pharmacogenomics Knowledge Base. Retrieved on 2006-08-14.
16. Chao D.T., Korsmeyer S.J. BCL-2 family: regulators of cell death // Ann. Rev. Immunol. — 1998. — Vol. 16. — P. 395–419.
17. Corsetti G., Pasini E., Assanelli D., Saligari E., Adobati M., Bianchi R. Acute caffeine administration decreased NOS and Bcl2 expression in rat skeletal muscles // Pharmacol. Res. — 2007. — Vol. 55. — P. 96–103.
18. Daly J.W. Mechanism of action of caffeine. In: Garattini S., editor // Caffeine, coffee, and health. New York: Raven Press Ltd. — 1993. — P. 97–150.
19. Davis J.M., Zhao Z., Stock H.S., Mehl K.A., Buggy J., Hand G.A. Central nervous system effects of caffeine and adenosine on fatigue // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. — 2003. — Vol. 284. — P. 399–404.
20. Doherty M., Smith P.M. Effects of caffeine ingestion on rating of perceived exertion during and after exercise: a meta-analysis // Scand. J. Med. Sci. Sports. — 2005. — Vol. 15(2). — P. 69–78.
21. Geraets L., Moonen H.J., Wouters E.F., Bast A., Hageman G.J. Caffeine metabolites are inhibitors of the nuclear enzyme poly(ADPribose)polymerase-1 at physiological concentrations // Biochem. Pharmacol. — 2006. — Vol. 72. — P. 902–910.
22. Hare J.M., Stamler J.S. NOS: modulator, not mediator of cardiac performance // Nat. Med. — 1999. Vol. 5. — P. 273–274.



23. Jafari M., Rabbani A. Studies on the mechanism of caffeine action in alveolar macrophages: caffeine elevates cyclic adenosine monophosphate level and prostaglandin synthesis // *Metabolism*. — 2004. — Vol. 53(6). — P. 687–692.
24. Jones S.P., Bolli R. The ubiquitous role of nitric oxide in cardioprotection // *J. Mol. Cell Cardiol.* — 2006. — Vol. 40(1). — P. 16–23.
25. Kalmar J.M. The influence of caffeine on voluntary muscle activation // *Med. Sci. Sports Exerc.* — 2005. — Vol. 37. — P. 2113–2119.
26. Kayir H., Uzbay I.T. Evidence for the role of nitric oxide in caffeine-induced locomotor activity in mice // *Psychopharmacology*. — 2004. — Vol. 172(1). — P. 11–15.
27. Kunapuli S., Rosanio S., Schwarz E.R. How do cardiomyocytes die? Apoptosis and autophagic cell death in cardiac myocytes // *J. Cardiac. Failure*. — 2006. — Vol. 12(5). — P. 381–391.
28. Lee C. Antioxidant ability of caffeine and its metabolites based on the study of oxygen radical absorbing capacity and inhibition of LDL peroxidation // *Clin. Chim. Acta*. — 2000. — Vol. 295. — P. 141–154.
29. McLellan T.M., Bell D.G., Kamimori G.H. Caffeine improves physical performance during 24 h of active wakefulness // *Aviat Space Environ Med*. — 2004. — Vol. 75. — P. 666–672.
30. Meyer F.P., Canzler E., Giers H., Walther H. Time course of inhibition of caffeine elimination in response to the oral depot contraceptive agent Deposiston. Hormonal contraceptives and caffeine elimination // *Zentralbl Gynakol*. — 1991. — Vol. 113 (6). — P. 297–302.
31. Newton R., Broughton L.J., Lind M.J., Morrison P.J., Rogers H.J., Bradbrook I.D. Plasma and salivary pharmacokinetics of caffeine in man // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* — 1981. — Vol. 21. — P. 45–52.
32. Nurminen M.L., Niittynen L., Korpela R., Vapaatalo H. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 1999. — Vol. 53. — P. 831–839.
33. O'Connor P.J., Motl R.W., Broglio S.P., Ely M.R. Dose-dependent effect of caffeine on reducing leg muscle pain during cycling exercise is unrelated to systolic blood pressure // *Pain*. — 2004. — Vol. 109. — P. 291–298.
34. Papaioannou T.G., Karatzi K., Karatzis E., Papamichael C., Lekakis J.P. Acute effects of caffeine on arterial stiffness, wave reflections, and central aortic pressure // *Am. J. Hypertens*. — 2005. — Vol. 18. — P. 129–136.
35. Pinon L.G.P., Middleton G., Davies A.M. Bcl-2 is required for cranial sensory neuron survival at defined stages of embryonic development // *Development*. — 1997. — Vol. 124. — P. 4173–4178.
36. Pollock J.S., Forstermann U., Tracey W.R., Nakane M. Nitric oxide synthase isozyme antibodies // *Histochem. J.* — 1995. — Vol. 27. — P. 738–744.
37. Savoca M.R., Evans C.D., Wilson M.E., Harshfield G.A., Ludwig D.A. The association of caffeinated beverages with blood pressure in adolescents // *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.* — 2004. — Vol. 158. — P. 473–477. Stamler J.S., Meissner G. Physiology of nitric oxide in skeletal muscle // *Physiol. Res*. — 2001. — Vol. 81. — P. 209–237.
38. Shi X., Dalal N.S., Jain A.C. Antioxidant behavior of caffeine: efficient scavenging of hydroxyl radicals // *Food Chem. Toxicol.* — 1991. — Vol. 29. — P. 1–6.
39. Vlachopoulos C., Hirata K., O'Rourke M.F. Effect of caffeine on aortic elastic properties and wave reflection // *J. Hypertens*. — 2003. — Vol. 21. — P. 563–570.
40. Xu K.Y., Huso D.L., Dawson T.M., Brecht D.S., Becker L.C. Nitric oxide synthases in cardiac sarcoplasmic reticulum // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 1999. — Vol. 96. — P. 657–662.