ALKOHOLIZMUS A DROGOVÉ ZÁVISLOSTI
(PROTIALKOHOLICKÝ OBZOR)

52, 2017, 4, s. 165 – 182

PREHĽADOVÉ PRÁCE

ZÁKLADNÁ NEUROPSYCHOFARMAKOLÓGIA KOFEÍNU Z POHĽADU ADIKTOLÓGIE

M. PATARÁK

II. Psychiatrická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta,
Banská Bystrica
Prednosta: MUDr. Ludvik Nábělek, PhD.

S ú h r n

Kofeín je xantínový alkaloid so psychostimulačným účinkom, ktorý je sprostredkovaný jeho antagonistickým pôsobením na adenozínové A_{2A} receptory. Jeho farmakologickým cieľom sú predovšetkým striatálne A_{2A}-D_2 receptorové heteroméry. Ako neselektívny antagonista adenozínových receptorov však blokuje aj presynaptické A_1 receptory, čo vedie k jeho monoamínergickému pôsobeniu. V závislosti od koncentrácie môže interagovať s GABAergickou neurotransmisiou a agonisticky pôsobiť na ryanodínové receptory. Neuropsychofarmakologickým profilom kofeínu je daný i jeho neuroprotektívny účinok, synergický účinok s antidepresívami, ale aj jeho nežiaduce a potenciálne nebezpečné účinky v kombinácii s inými psychostimulanciami.

K ľ ú č o v é s l o v á : kofeín – adenozín – dopamín – intoxikácia kofeínom – syndróm z odňatia kofeínu – závislosť od kofeínu – psychostimulanciá

M. Patarák: ESSENTIAL NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY OF CAFFEINE FROM THE VIEWPOINT OF ADDICTOLOGY

S u m m a r y

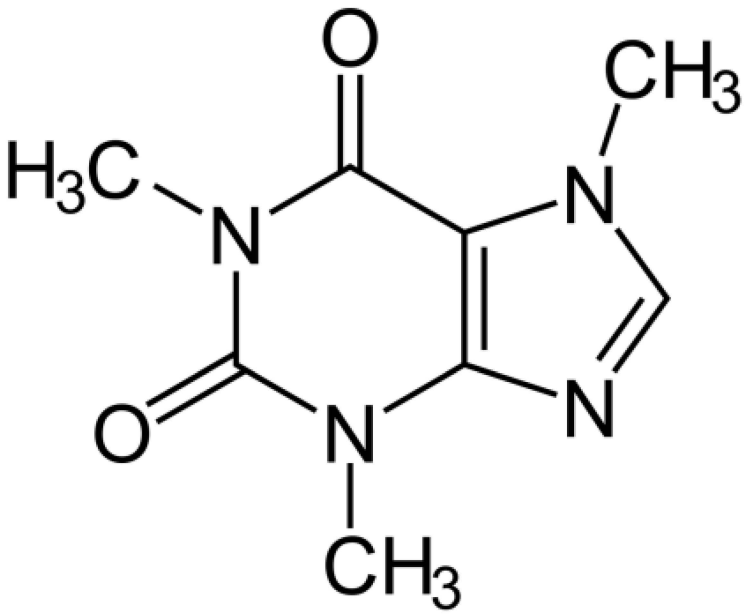
Caffeine is a xanthine alkaloid with a psychostimulant effect mediated by its antagonistic action at adenosine A_{2A} receptors. Its pharmacological targets are primarily striatal A_{2A}-D_2 receptor heteromers. However, as a non-selective adenosine receptor antagonist, it also blocks presynaptic A_1 receptors, leading to its monoaminergic action. Depending on the concentration it may interact with GABA-ergic neurotransmission and act at ryanodine receptors as an agonist. Neuropsychopharmacological profile of caffeine also determines its neuroprotective effect, synergistic effect with antidepressants, but also its undesirable and potentially dangerous effects in combination with other psychostimulants.

K e y w o r d s : caffeine – adenosine – dopamine – caffeine intoxication – caffeine withdrawal – caffeine use disorder – psychostimulants

Úvod

Kofeín, chemicky 1,3,7-trimetylxantín (obr. 1), je prírodný xantínový alkaloid, ktorý obsahujú viaceré rastlinné druhy, najmä však *Coffea arabica*, *Thea sinensis* a *Theobroma cacao*. Na ľudský organizmus má množstvo biologických účinkov, pričom tým najznámejším je jeho psychostimulačný efekt, pre ktorý sa radí medzi psychostimulanciá (Morelli a Simola, 2010). Cieľom nasledujúceho textu nie je prehľad všetkých fyziologických účinkov kofeínu, ale priblíženie jeho účinkov na centrálny nervový systém a osvetlenie jeho dopamínergického pôsobenia, ktoré je základom nielen jeho psychostimulačného efektu, ale aj jeho tendencie k vyvolaniu závislosti.

Obrázok 1. Chemická štruktúra kofeínu



Kofeín je pravdepodobne najčastejšie konzumovanou psychoaktívnou látkou vôbec. Napriek farmakologickej dependencii (kofeinizmus), ktorú navodzuje pri pravidelnom užívaní, je veľkou a pretrvávajúcou otázkou, či vôbec existuje závislosť od kofeínu v klinickom zmysle. So závislosťou od kofeínu sa stretávame v 10. vydaní Medzinárodnej klasifikácii chorôb (SZO, 1994), kde je uvedená pod spoločným kódom porúch vyvolaných užívaním iných psychostimulancií (F15.x). Od kokaínu a amfetamínov majú však problémy vzniknuté v súvislosti s užívaním kofeínu kvalitatívne značne odlišný charakter. V najnovšom vydaní Diagnostického a štatistického manuálu duševných porúch Americkej psychiatrickej spoločnosti sa závislosť od kofeínu ako *Caffeine Use Disorder* objavuje len v rámci zoznamu stavov na ďalšie posúdenie (*Conditions for Further Study*), nie priamo medzi závislosťami (*Substance Use Disorders*, SUD) (APA, 2013). V psychiatrickej literatúre sa často zabúda na kofeín ako psychostimulancium, psychiater obvykle venuje jeho psychoaktívnym vlastnostiam len okrajovú pozornosť. Klinickým súvislostiam závislosti od kofeínu bude venovaný priestor na konci článku.

Dopamínergická podstata psychostimulačného účinku kofeínu

Kofeín vedie k psychostimulačným a posilňujúcim účinkom vďaka svojej schopnosti zvyšovať centrálnu dopamínergickú neurotransmisiu, čo majú spoločné všetky psychostimulanciá (Ferré, 2016). Kofeín však nemá priamy dopamínergický účinok ako kokaín a amfetamín. Tieto psychostimulanciá bezprostredne interagujú s dopamínovým transportérom, pričom amfetamín je nielen jeho inhibítorom, ale aj pseudosubstrátom, takže sa do presynaptických neurónov dostáva namiesto dopamínu (Stahl, 2013). Pôsobenie kofeínu na dopamínový systém je nepriame, sprostredkované adenozínovými receptormi.

Zvýšenie centrálnej dopamínergickej neurotransmisie je v pozadí kofeínom indukovanej psychomotorickej aktivácie, jeho odmeňujúcich a posilňujúcich účinkov, ako aj jeho povzbudzujúcich účinkov (*arousing effects*). Kofeín je často konzumovaný práve pre všetky uvedené efekty (Ferré, 2016).

Posilňujúci účinok drog, respektíve ich tendencia k vyvolaniu závislosti, môže byť predikovaná z ich schopnosti indukovať psychomotorickú aktiváciu (Wise a Bozarth, 1987), a tá je podmienená dopamínergicky. V prípade psychostimulačného účinku ide vlastne o zvýšenie responzivity na environmentálne podnety. Dopamínové neuróny odpovedajú na apetitívne, ale aj averzívne podnety z prostredia, pričom rozhodujúce je, ako to ukazujú práce Wolframa Schultza, že sú motivačne významné (*salient*) (Schultz, 2010). Okrem dopamínových neurónov, ktoré odpovedajú na motivačnú významnosť (*motivational salience*) podnetov, existujú dopamínové neuróny, ktoré odpovedajú len na motivačnú hodnotu (*motivational value*) environmentálnych podnetov (Matsumoto, 2015; Bromberg-Martin a kol, 2010). Práve preto sa môže zvýšiť aktivita určitých dopamínových neurónov v prípade odmeňujúceho (kladná motivačná valencia), ale aj v prípade averzívneho podnetu (záporná motivačná valencia), pričom ak ide o dopamínový neurón, ktorý je špecializovaný na motivačnú významnosť stimulov, tak sa aktivuje bez ohľadu na to, či je podnet apetitívny alebo averzívny. Nereaguje len na neutrálny alebo z hľadiska motivačných systémov irelevantný podnet.

Zvýšenie centrálnej dopamínergickej neurotransmisie teda facilituje responzivitu dopamínových neurónov na vonkajšie podnety, čo je podstata psychostimulačného účinku. Za istých okolností sa pri takto navodenom hyperdopamínergickom stave môže stať, že dopamínové neuróny odpovedajú aj na motivačne irelevantné podnety, čím sa týmto podnetom pripisuje

význam, ktorý v skutočnosti nemajú. Ide o jeden z dobre opísaných patologických mechanizmov, podmieňujúcich psychotické stavy (Kapur, 2003). Kofeínu sa to v bežne konzumovaných dávkach zvyčajne netýka, hoci už boli opísané aj prípady kofeínom indukovanej psychózy (Hedges a kol., 2009).

Dopamínové receptory v striate

Dopamínové D_2 receptory sú v striate súčasťou nepriamej striatopalidálnej dráhy, kým D_1 receptory sú súčasťou priamej striatonigrálnej dráhy. Umiestnené sú na inhibičných GABAergických neurónoch, ktoré smerujú do výstupných oblastí bazálnych ganglií, ktorými sú *globus pallidus internus* (GPi) a *substantia nigra pars reticularis* (SNr), v prípade nepriamej dráhy však nepriamo cez prepojenia na *globus pallidus externus* (GPe) a *nucleus subthalamicus*. Dopamínové receptory D_1-receptorovej rodiny sú spojené s G_s proteínom, stimulujú adenylátcyklázu a zvyšujú celulárne hladiny cAMP a Ca^{2+}. Dopamínové receptory D_2-receptorovej rodiny sú spojené s Gi/o proteínom, pričom inhibujú adenylátcyklázu a znižujú množstvo intracelulárneho cAMP a Ca^{2+} (Fišar, 2009; Mravec, 2007a).

Adenozín a adenozínové receptory

Adenozín reguluje uvoľňovanie iných neurotransmiterov, synaptickú plasticitu a neuroprotektívne deje v tkanive poškodenom ischémiou, hypoxiou či oxidačným stresom (Sheth a kol., 2014). Je produktom metabolizmu ATP. Niektorými neurónmi je uvoľňovaný prevažne ako kotransmiter, teda je uvoľňovaný spolu s iným neurotransmiterom. Vo všeobecnosti sa považuje za inhibičný neurotransmiter. Pôsobiť môže na štyri druhy adenozínových receptorov: A_1, A_{2A}, A_{2B} a A_3 receptory, pričom všetky sú spojené s G-proteínmi (Mravec, 2007b). Vyššiu afinitu k adenozínu majú A_1 a A_{2A} receptory. A_1 receptory sú v CNS lokalizované presynapticky, pričom modulujú uvoľňovanie glutamátu, acetylcholínu, sérotonínu a kyseliny γ-aminomaslovej (GABA). A_{2A} receptory sa nachádzajú najmä v dendritických tŕňoch a v postsynaptických oblastiach bazálnych ganglií, hoci v hipokampe sú tiež umiestnené presynapticky (Sheth a kol., 2014).

Heteroméry A_{2A} a D_2 receptorov v striate

Hlavným farmakologickým cieľom kofeínu sú heteroméry adenozínových A_{2A} a dopamínových D_2 receptorov na GABAergických neurónoch v striate. Kofeín pôsobí ako A_{2A} antagonista. A_{2A}-D_2 heteroméry sa nachádzajú na nepriamej striatopalidálnej dráhe, kým A_1-D_1 heteroméry na priamej striatonigrálnej dráhe. Tieto receptorové komplexy sú prinajmenšom sčasti zodpovedné za antagonistické interakcie medzi adenozínovými a dopamínovými receptormi a majú relevanciu pre problematiku závislostí, schizofrénie, ale aj Parkinsonovej choroby, respektíve pre všetky s dopamínovou neurotransmisiou súvisiace ochorenia (Perreault a kol., 2014).

Mechanizmus pôsobenia kofeínu na A_{2A}-D_2 receptorové heteroméry

Kofeín pôsobí podobne ako dopamínové agonisty vďaka svojmu účinku na adenozínové A_{2A} receptory, na ktoré pôsobí ako antagonista. Na dopamínové receptory sa pritom vôbec neviaže. A_{2A} antagonisty majú podobný účinok ako D_2 agonisty, a teda pôsobia psychostimulačne. Presne opačne pôsobia A_{2A} agonisty, ktoré majú účinok podobný D_2 antagonistom (Ferré, 2016). A_{2A} antagonisty, medzi ktoré patrí aj kofeín, zvyšujú responzivitu na odmeňujúce podnety, či už ide o jedlo (Nunes a kol., 2013), podnety, ktoré indukujú materské správanie (Pereira a kol., 2011) alebo intrakraniálnu samo-stimuláciu (Lazenka a kol., 2015). Psychostimulačný účinok kofeínu teda umožňuje jeho A_{2A} antagonizmus.

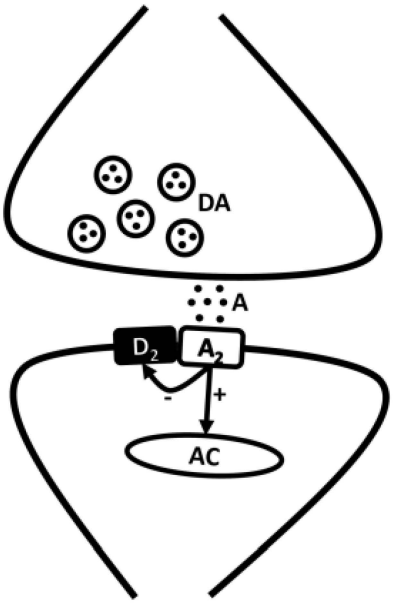
Funkčné heteroméry A_{2A} a D_2 receptorov modulujú GABAergické pôsobenie striatopalidálnych neurónov. Medzi týmito receptormi existujú v rámci A_{2A}-D_2 heteromérov komplexné recipročné interakcie. Naviazanie A_{2A} receptorového ligandu znižuje afinitu a účinnosť dopamínu alebo exogénnych ligandov na D_2 receptoroch. D_2 agonisty zas vedú k protichodným účinkom na adenylátcyklázu v porovnaní s A_{2A} agonistami. Preto vo výslednom efekte pôsobia ako A_{2A} antagonisty (Ferré, 2016).

Kofeín ako A_{2A} antagonista vedie k zvýšeniu aktivity D_2 receptorov striatopalidálnych neurónov nepriamej dráhy. Keďže D_2 receptory sú inhibičné, znižujú aktivitu GABAergických striatopalidálnych neurónov, čím pôsobia psychostimulačne (obr. 2 a obr. 3). Zníženie aktivity striatopalidálnych neurónov totiž dezinhibuje GABAergickú aktivitu GPe, čo inhibuje glutamátergické neuróny v *nucleus subthalamicus*. Tie sú spojené s výstupným

GPi, pôsobiacim inhibične. Inhibované glutamátergické neuróny subtalamického jadra dostatočne nestimulujú GABAergické neuróny GPi, takže výsledné palidotalamické spojenie je dezinhibované. Inak povedané, dochádza k psychomotorickej aktivácii.

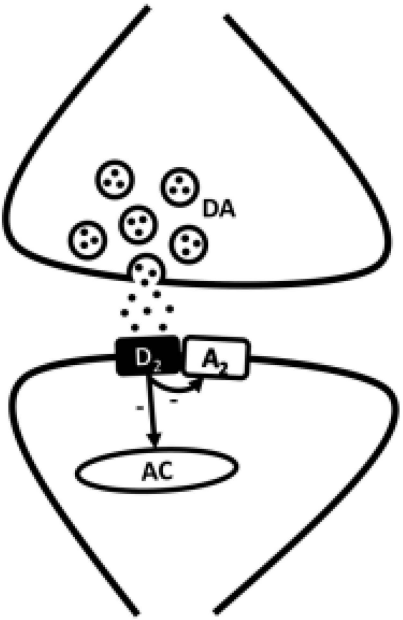
Kofeín je však aj antagonistom A_1 receptorov, či už presynapticky lokalizovaných, alebo tých, ktoré sú súčasťou A_1-D_1 heteromérov na GABAergických striatálnych neurónoch priamej dráhy. Blokáda presynaptických striatálnych A_1 receptorov vedie k zvýšenému uvoľňovaniu dopamínu a glutamátu v striate. Na tento účinok kofeínu však veľmi rýchlo vzniká tolerancia, farmakodynamicky podmienená zvýšenou denzitou alebo senzitivitou A_1 receptorov (Karcz-Kubicha a kol., 2003). Zvýšený adenozínový tonus vedie k symptómom odňatia (*withdrawal*) po prerušení chronického užívania kofeínu, ktorý sa okrem iného prejavuje aj redukciou spontánnej psychomotorickej aktivity (Nikodijevi a kol., 2003).

Obrázok 2. Heteromérny komplex A_{2A}-D_2 receptorov v pokojových podmienkach



Legenda k obr. 2: V pokojových podmienkach prevažuje v A_{2A}-D_2 heteromére tonická aktivita A_{2A} receptorov, čo je spojené s vyššou aktivitou GABAergických neurónov striata a s nízkou psychomotorickou aktivitou.

Obrázok 3. Heteromérny komplex A_{2A}-D_2 receptorov pri pôsobení podnetov súvisiacich s odmenou



Legenda k obr. 3: V prítomnosti podnetov spojených s odmenou vedie striatálne uvoľnenie dopamínu k aktivácii D_2 receptorov, ktoré majú následne funkčnú prevahu nad A_{2A} receptorovou signalizáciou, čo je spojené s psychomotorickou aktiváciou. Kofeín alebo selektívny A_{2A} antagonista posúva rovnováhu medzi A_{2A} a D_2 receptorovou signalizáciou v prospech D_2 signalizácie, čo vedie k zvýšenej odpovedavosti na odmeňujúce podnety, respektíve k psychomotorickej aktivácii.

Neuroprotektívne pôsobenie kofeínu

K hypokinéze pri Parkinsonovej chorobe vedie znížená aktivita priamej a zvýšená aktivita nepriamej striatopalidálnej dráhy, keďže pre hypodopamínergický stav sú D_2 receptory nedostatočne stimulované. Nedostatočná aktivita inhibičných D_2 receptorov vedie k zvýšenej aktivite inhibičných GABAergických neurónov striata, a tým pádom k inhibícii GPe, dezinhibícii stimulačného subtalamického jadra a napokon k zvýšenej GABAergickej aktivite výstupného GPi. Liečba Parkinsonovej choroby spočíva práve na

zvýšení stimulácie D_2 receptorov, či už prostredníctvom endogénneho dopamínu, po dodaní jeho prekurzoru, alebo prostredníctvom dopamínových receptorových agonistov. Kofeín by mohol viesť k priaznivým účinkom na dysregulovanú striatopalidálnu dráhu, pretože ako A_{2A} antagonista zvyšuje D_2 receptorovú aktivitu. Čo je z terapeutického hľadiska veľmi dôležité, na psychomotorický aktivačný efekt A_{2A} antagonistov, ktorý potencuje účinok D_2 agonistov alebo levodopy, sa nevyvíja tolerancia (Popoli a kol., 2000). Na animálnom modeli Parkinsonovej choroby zmierňujú A_{2A} antagonisty motorické príznaky parkinsonizmu (Fathalla a kol., 2016; de Souza a kol., 2017) a kofeín dokonca v závislosti od dávky redukuje rotenónom indukovanú neuronálnu stratu v *pars compacta substantiae nigrae.* (Soliman a kol., 2016). U ľudí s Parkinsonovou chorobou môže kofeín zlepšovať viaceré motorické príznaky a potenciálne môže byť využitý ako prídavná liečba k dopamínergickým látkam (Negida a kol., 2017). Štúdie s použitím samotného kofeínu majú skôr rozporuplné výsledky (Postuma a kol., 2017). Neuroprotektivita kofeínu sa ale ukazuje na inverznom vzťahu medzi jeho konzumáciou a rizikom Parkinsonovej a Alzheimerovej choroby (Costa a kol., 2010; Santos a kol., 2010). Za priaznivým pôsobením kávy ale môže byť aj rastlinný polyfenol kvercetín, ktorý účinkuje ako antioxidant (Lee a kol., 2016). Neuroprotektívne účinky kofeínu sú sprostredkované jeho A_{2A} antagonistickým pôsobením, pričom však na ochranu dopamínergických neurónov kofeínom nie je potrebný antagonizmus na astrocytárnych A_{2A} receptoroch (Xu a kol., 2016).

Synergické účinky kofeínu a antidepresív

Svojim antagonistickým pôsobením na presynaptické A_1 receptory môže kofeín zvyšovať uvoľňovanie dopamínu, noradrenalínu a sérotonínu. Tento monoamínergický účinok môže mať antidepresívny efekt, čo je potvrdené animálnymi experimentami. Kofeín, podobne ako antidepresíva, skracuje trvanie imobility v teste núteného plávania (*forced swim test*), a toto trvanie je ešte kratšie v kombinácii s antidepresívami rôznych tried, čo poukazuje na možný synergický efekt kofeínu a bežne používaných antidepresív (Szopa a kol., 2016). Kofeín by tak mohol byť využitý na augmentáciu terapeutických postupov v liečbe depresie (Kale a Addepalli, 2014). Nízka dávka kofeínu (60 mg) viedla v nedávnej štúdii k zlepšeniu depresívnej symptomatiky, k zlepšeniu kognitívneho výkonu a k normalizácii hladiny kortizolu v slinách pacientov s depresívnou poruchou (Liu a kol., 2017).

Ďalšie neuropsychofarmakologické efekty kofeínu

Kofeín sa viaže na viaceré regulačné miesta $GABA_A$ receptorov, čím interferuje s GABAergickou neurotransmisiou. Antagonisticky pôsobí na glycínové receptory, čo amplifikuje jeho účinky na excitačnú neurotransmisiu. Ako agonista ryanodínových receptorov, ktoré sa nachádzajú na endoplazmatickom retikule, zvyšuje ryanodín-senzitívne uvoľňovanie Ca^{2+} z intracelulárnych zásob a jeho intracelulárnu koncentráciu, čo má významný vplyv na neurotransmisiu. Práve týmto mechanizmom môže kofeín redukovať uvoľňovanie kyseliny γ-aminomaslovej. Intracelulárne mobilizované kalcium totiž môže aktivovať kalcium-dependentné fosfatázy, ktoré vedú k defosforylácii $GABA_A$ receptora. Medzi rôznymi neurotransmiterovými systémami však dochádza ku komplexným interakciám a kofeín môže inhibovať uvoľnenie GABA aj bez zvýšenia intracelulárneho kalcia. Cytozólový vápnik je potrebný aj pre endokanabinoidmi sprostredkovanú supresiu uvoľňovania kyseliny γ-aminomaslovej (Isokawa, 2016). Supresia uvoľňovania kyseliny γ-aminomaslovej je opäť účinok v súlade s excitačným pôsobením kofeínu. Uvoľňovanie kyseliny γ-aminomaslovej z *nucleus reticularis thalami* do ventrobazálneho talamického jadra kofeín moduluje ovplyvnením adenylátcyklázy po naviazaní sa na presynaptické A_1 receptory. Tak môže ale aj zmierňovať znížené uvoľňovanie GABA, sprostredkované presynaptickými $5\text{-}HT_{1A}$ receptormi po naviazaní sérotonínu, ktoré inhibujú adenylátcyklázu (Goitia a kol., 2016). Interagovať môže aj so stimulačným účinkom $5\text{-}HT_{2A}$ receptorov na GABAergickú neurotransmisiu. Kofeínom navodené zmeny v talamickej GABAergickej neurotransmisii môžu mať v konečnom dôsledku rušivý vplyv na talamokortikálnu signalizáciu.

Kofeín má mnohoraké farmakologické efekty, ktoré sú závislé od dávky. Kým napríklad antagonizmus kofeínu na adenozínových alebo glycínových receptoroch sa objavuje v jeho mikromolárnych koncentráciách, k uvoľneniu kalciových zásob po jeho agonistickom pôsobení na ryanodínové receptory dochádza až v milimolárnych koncentráciách, ktoré sú pre človeka toxické (tab. 1).

Tabuľka 1. Farmakologické pôsobenie kofeínu v závislosti od koncentrácie

Cieľ	Účinok	Koncentrácia
Adenozínové A_1 a A_{2A} receptory	antagonizmus	0,01 – 0,1 mM
$GABA_A$ receptory	antagonizmus	0,1 – 1,0 mM
Ryanodínové receptory	agonizmus	1,0 – 10 mM

Poznámka k tab. 1: Plazmatická koncentrácia kofeínu pri jeho priemernom rekreačnom užívaní je < 0,1 mM (Podľa Morelli a Simola, 2010).

Farmakodynamické interakcie s inými psychoaktívnymi látkami

Skutočným nebezpečenstvom kofeínu ako psychoaktívnej látky je potenciácia psychostimulačného účinku iných psychostimulancií. Psychostimulancia posúvajú rovnováhu v A_{2A}-D_2 striatálnych heteroméroch smerom k vyššej dopamínergickej aktivite. Kofeín tým, že pôsobí antagonisticky na A_{2A} receptory, odstraňuje poslednú brzdu dopamínergickej aktivity. V situácii simultánnej konzumácie kofeínu s dopamínergicky pôsobiacimi psychostimulanciami je adenozínergická A_{2A} signalizácia minimálna, dopamínergická D_2 signalizácia maximálna a výsledný psychotimulačný efekt výrazne potencovaný (Ferré, 2016). Kofeín však nezvyšuje len psychostimulačné, ale aj toxické efekty psychostimulancií, ako sú 3,4-metyléndioxyamfetamín (MDA) alebo 3,4-metyléndioxymetamfetamín (MDMA), takže jeho konzumácia sa môže podieľať na zvýšení telesnej teploty, tachykardie a imortality po užití týchto drog (Vanattou-Safoudine a kol., 2012).

Nebezpečná môže byť aj kombinácia kofeínu s alkoholom. Alkohol vedie k nechceným somnogénnym účinkom a k cerebelárnej ataxii inhibíciou nukleozidového transportéra ENT1 (*equilibrative nucleoside transporter 1*), čím zvyšuje hladinu adenozínu a nepriamo aj stimuláciu adenozínových A_1 a A_2 receptorov (Parkinson a kol., 2009). Ide o pre užívateľa nechcené účinky alkoholu. Kofeín však zvyšuje chcené aktivačné účinky alkoholu tým, že

blokuje adenozínové receptory (Ferré, 2016). Kombinovanie alkoholických nápojov s nápojmi s vysokým obsahom kofeínu zvyšuje chuť na alkohol a pri opakovanom kombinovaní urýchľuje rozvoj tolerancie na alkohol a závislosti od alkoholu. Pri chronickom užívaní alkoholu sa kompenzačne zvyšuje ENT1 a adenozínový tonus sa znižuje, čo môže podmieňovať zvýšený psychostimulačný a posilňujúci účinok alkoholu. Kofeín by mohol byť aj terapeutickým prostriedkom v liečbe syndrómu z odňatia alkoholu, keďže blokuje signalizáciu *up*-regulovaných A_1 receptorov (Ferré a O'Brien, 2011).

Intoxikácia kofeínom

Nedávna konzumácia kofeínu v množstve prekračujúcom 250 mg môže viesť k intoxikácii. Čoskoro po užití sa objavujú príznaky ako nepokoj, nervozita, rozrušenie, insomnia, začervenanie tváre, zvýšenie močenia, gastrointestinálne poruchy, svalové zášklby, neusporiadaný prúd myšlienok a reči, tachykardia a srdcová arytmia, neprítomnosť únavy alebo psychomotorická agitovanosť. Keďže kofeín má biologický polčas 4 – 6 hodín, príznaky intoxikácie odznejú väčšinou v deň konzumácie a nemajú dlhotrvajúce následky (APA, 2013). Bežná šálka kávy obsahuje okolo 100 mg kofeínu, čo približne zodpovedá plazmatickej koncentrácii 5 µM. Toxická plazmatická koncentrácia je 1,0 mM. Pri nej už dochádza k uvoľneniu intracelulárnych kalciových zásob (Morelli a Simola, 2010). Veľmi vysoké dávky (5 – 10 g) však môžu byť letálne a vyžadujú okamžitú lekársku starostlivosť (APA, 2013). K závažnej intoxikácii kofeínom môže dôjsť aj pri nadmernej konzumácii kolových alebo energetických nápojov. V našej i zahraničnej literatúre sú opísané prípady dokonaných suicídií prostredníctvom intoxikácie letálnou dávkou kofeínu (Šidlo a kol., 2017; Silva a kol., 2014).

Syndróm z odňatia kofeínu

Abstinenčné príznaky sa môžu objaviť do 24 hodín od prestávky v dennom užívaní kofeínu alebo po ukončení denného užívania kofeínu, pričom zvyčajne nie sú nebezpečné, i keď sú nepríjemné a počas svojich prejavov obmedzujú život jedinca. Ide o symptómy ako bolesť hlavy, únava, zvýšená ospanlivosť, dysfória, depresívna nálada, podráždenosť alebo ťažkosti s koncentráciou. Nemusia sa objaviť všetky v rovnaký čas a ich intenzita je interindividuálne variabilná. Keďže mnohí konzumenti si vďaka sociálnej in-

tegrácii užívania kofeínu v denných rituáloch a spoločenských zvyklostiach nemusia byť svojej fyzickej dependencie od kofeínu vedomí, môžu byť pre nich príznaky z odňatia nečakané a prekvapivé. V takom prípade ich často pripisujú iným príčinám, napríklad chrípke alebo migréne. Symptómy z odňatia vrcholia po jednom alebo dvoch dňoch abstinencie a trvajú zvyčajne 2 – 9 dní, málokedy dlhšie (APA, 2013).

Závislosť od kofeínu

Hoci DSM-5 rozoznáva intoxikáciu kofeínom (*Caffeine Intoxication*), syndróm z odňatia kofeínu (*Caffeine Withdrawal*) a iné s kofeínom súvisiace poruchy (*Other Caffeine-Induced Disorders*), kde sa napríklad radí kofeínom indukovaná nespavosť (*Caffeine-Induced Sleep Disorder*) alebo úzkostná porucha (*Caffeine-Induced Anxiety Disorder*), závislosť od kofeínu nie je súčasťou týchto porúch. Ako *Caffeine Use Disorder* sa spomína len v časti *Conditions for Further Study*. Znamená to, že podľa Americkej psychiatrickej spoločnosti neexistuje dostatok argumentov a dôvodov na to, aby sme mohli považovať závislosť od kofeínu za duševnú poruchu, a to napriek tomu, že existencia kofeínom navodenej dependencie, ktorej dôkazom sú abstinenčné symptómy po prestávke v užívaní kofeínu, sa bez problémov prijíma. O závislosti od kofeínu by bolo možné podľa DSM-5 hovoriť, ak by boli u jedinca za posledných 12 mesiacov splnené aspoň prvé tri z predkladaných kritérií (APA, 2013):

1. Trvalá túžba alebo neúspešná snaha o zníženie alebo ovládnutie užívania kofeínu.
2. Pokračovanie užívania kofeínu napriek tomu, že jedinec vie o tom, že kofeín pravdepodobne spôsobuje alebo exacerbuje jeho perzistentné alebo rekurentné fyzické alebo psychologické problémy.
3. Syndróm z odňatia kofeínu, ktorý sa prejavuje niektorým z nasledovných bodov:
   a) charakteristický syndróm z odňatia kofeínu;
   b) užívanie kofeínu alebo inej príbuznej látky, aby sa zabránilo rozvoju príznakov syndrómu z odňatia alebo aby sa tieto príznaky zmiernili.
4. Kofeín sa užíva vo väčších množstvách alebo dlhší čas, ako sa pôvodne zamýšľalo.
5. Opakované užívanie kofeínu vedie k zlyhávaniu plnenia si hlavných povinností v práci, škole alebo v domácom prostredí.

6. Pokračovanie v užívaní kofeínu napriek tomu, že vedie k perzistentným alebo rekurentným sociálnym alebo interpersonálnym problémom (sťažnosti od partnera na následky užívania kofeínu, zdravotné problémy, výdavky na kofeín).
7. Tolerancia, ktorá je definovaná niektorým z nasledovných bodov:
   a) potreba zvyšovania dávok kofeínu, aby sa dosiahol chcený účinok;
   b) zjavne znížený účinok pokračujúceho užívania rovnakého množstva kofeínu.
8. Podstatné množstvo času, stráveného na získavanie kofeínu, jeho užívanie, alebo na zotavenie z jeho účinkov.
9. Craving alebo silná túžba či nutkanie na užívanie kofeínu.

Problémom uznania závislosti je vysoká spoločenská akceptácia užívania kofeínu, respektíve habituálne neproblematické užívanie kofeínu, nedostatok širšieho konsenzu ohľadne zdravotných rizík a nebezpečenstiev spojených s rekreačným užívaním kofeínu a neprítomnosť negatívnych psychosociálnych dôsledkov tohto užívania. Pitie kávy má skôr sociálne, a nie antisociálne rozmery a kontexty. Preto majú v porovnaní s inými závislosťami diagnostické kritériá závislosti od kofeínu v DSM-5 vyššie nastavený prah, ktorý sa prinajmenšom týka zníženej a oslabenej kontroly užívania kofeínu (1. kritérium), zdravotných problémov, ku ktorým vedie jeho pokračujúca konzumácia (2. kritérium) a dependencie (3. kritérium). Napriek spoločenskej integrácii konzumácie kofeínu do bežných denných návykov a rutiny však nemožno tvrdiť, že by kofeinizmus nemohol predstavovať problém. Mnohí ľudia sa chcú pitia kávy zbaviť, pričom sú motivovaní buď určitými zdravotnými problémami, alebo jednoducho túžbou oslobodiť sa od subjektívne vnímanej závislosti. Na dôvažok, užívanie kofeínu sa vonkoncom netýka len kávy, ale aj kolových alebo energetických nápojov. Najmä užívanie zvyšných menovaných sa pre vysoký obsah kofeínu stáva rastúcim spoločenským a zdravotným problémom predovšetkým v populácii detí a adolescentov.

Záver

Kofeín je látka s mnohorakým pôsobením na centrálny nervový systém, od neuroprotektívnych až po antidepresívam podobné účinky. Väčšina z nich je sprostredkovaná jeho antagonistickým pôsobením na adenozínové receptory, vrátane jeho psychostimulačného efektu. Ten sám o sebe, zdá sa, nie je väčším problémom. Klinické nebezpečenstvá kofeínu sú spojené naj-

mä s jeho nadmernou konzumáciou, s užitím vyšších dávok a s interakciou s inými psychostimulanciami alebo alkoholom.

Vyhlásenie autora o konflikte záujmov: Žiaden deklarovaný potenciálny konflikt záujmov vo vzťahu k tejto publikácii.

Literatúra

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association, 2013. 947 s.

Bromberg-Martin, E. S. – Matsumoto, M. – Hikosaka, O.: Dopamine in motivational control: rewarding, aversive, and alerting. Neuron, 68, 2010, 5, s. 815 – 834

Costa, J. – Lunet, N. – Santos, C. – Santos, J. – Vaz-Carneiro, A.: Caffeine exposure and the risk of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies. J Alzheimers Dis, 20, 2010, S1, s. 221 – 238

De Souza, M. F. – Bispo, J. M. M. – Leal, P. C. – de Gois, A. M. – dos Santos, J. R.: Commentary: Adenosine A_{2A} Receptor Blockade Prevents Rotenone-Induced Motor Impairment in a Rat Model of Parkinsonism. Front Behav Neurosci, 11, 2017, s. 93

Fathalla, A. M. – Soliman, A. M. – Ali, M. H. – Moustafa, A. A.: Adenosine A_{2A} Receptor Blockade Prevents Rotenone-Induced Motor Impairment in a Rat Model of Parkinsonism. Front Behav Neurosci, 10, 2016, s. 35

Ferré, S.: Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: Implications for substance use disorders. Psychopharmacology (Berl), 233, 2016, 10, s. 1963 – 1979

Ferré, S. – O'Brien, M. C.: Alcohol and Caffeine: The Perfect Storm. J Caffeine Res, 1, 2011, 3, s. 153 – 162

Goitia, B. – Rivero-Echeto, M. C. – Weisstaub, N. V. – Gingrich, J. A. – Garcia-Rill, E. – Bisagno, V. – Urbano, F. J.: Modulation of GABA release from the thalamic reticular nucleus by cocaine and caffeine: role of serotonin receptors. J Neurochem, 136, 2016, 3, s. 526 – 535

Hedges, D. W. – Woon, F. L. – Hoopes, S. P.: Caffeine-induced psychosis. CNS Spectr, 14, 2009, 3, s. 127 – 129

Isokawa, M.: Caffeine-Induced Suppression of GABAergic Inhibition and Calcium-Independent Metaplasticity. Neural Plast, 2016, s. 1239629

Kale, P. P. – Addepalli, V.: Augmentation of antidepressant effects of duloxetine and bupropion by caffeine in mice. Pharmacol Biochem Behav, 124, 2014, s. 238 – 244

Kapur, S.: Psychosis as a state of aberrant salience: a framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. Am J Psychiatry, 160, 2003, 1, s. 13 – 23

Karcz-Kubicha, M. – Antoniou, K. – Terasmaa, A. – Quarta, D. – Solinas, M. – Justinova, Z. et al.: Involvement of adenosine A_1 and A_{2A} receptors in the motor effects of caffeine after its acute and chronic administration. Neuropsychopharmacology, 28, 2003, 7, s. 1281 – 1291

Lazenka, M. F. – Moeller, F. G. – Negus, S. S.: Effects of caffeine and its metabolite paraxanthine on intracranial self-stimulation in male rats. Exp Clin Psychopharmacol, 23, 2015, 2, s. 71 – 80

Lee, M. – McGeer, E. G. – McGeer, P. L.: Quercetin, not caffeine, is a major neuroprotective component in coffee. Neurobiol Aging, 46, 2016, s. 113 – 123

Liu, Q. S. – Deng, R. – Fan, Y. – Li, K. – Meng, F. – Li, X. – Liu, R.: Low dose of caffeine enhances the efficacy of antidepressants in major depressive disorder and the underlying neural substrates. Mol Nutr Food Res, 61, 2017, 8, doi: 10.1002/mnfr.201600910

Matsumoto, M.: Dopamine signals and physiological origin of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Mov Disord, 30, 2015, 4, s. 472 – 483

Morelli, M. – Simola, N.: Caffeine. In: Stolerman, I.: Encyclopedia of Psychopharmacology. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2010. s. 255 – 261

Mravec, B.: Dopamín. In: Mravec, B. a kol.: Neurotransmitery. Bratislava: SAP, 2007a. s. 67 – 73

Mravec, B.: Puríny. In: Mravec, B. a kol.: Neurotransmitery. Bratislava: SAP, 2007b. s. 85 – 86

Negida, A. – Elfil, M. – Attia – Farahat, E. – Gabr, M. – Essam, A. et al.: Caffeine; the Forgotten Potential for Parkinson's Disease. CNS Neurol Disord Drug Targets, 16, 2017, 6, s. 652 – 657

Nikodijevi , O. – Jacobson, K. A. – Daly, J. W.: Locomotor activity in mice during chronic treatment with caffeine and withdrawal. Pharmacol Biochem Behav, 44, 1993, s. 199 – 216

Nunes, E. J. – Randall, P. A. – Podurgiel, S. – Correa, M. – Salamone, J. D.: Nucleus accumbens neurotransmission and effort-related choice behavior in food motivation: effects of drugs acting on dopamine, adenosine, and muscarinic acetylcholine receptors. Neurosci Biobehav Rev, 37, 2013, 9A, s. 2015 – 2025

Parkinson, F. E. – Xiong, W. – Zamzow, C. R. – Chestley, T. – Mizuno, T. – Duckworth, M. L.: Transgenic expression of human equilibrative nucleoside transporter 1 in mouse neurons. J Neurochem, 109, 2009, 2, s. 562 – 572

Perreault, M. L. – Hasbi, A. – O'Dowd, B. F. – George, S. R.: Heteromeric dopamine receptor signaling complexes: emerging neurobiology and disease relevance. Neuropsychopharmacology, 39, 2014, 1, s. 156 – 168

Pereira, M. – Farrar, A. M. – Hockemeyer, J. – Müller, C. E. – Salamone, J. D. –

Morrell, J. I.: Effect of the adenosine A_{2A} receptor antagonist MSX-3 on motivational disruptions of maternal behavior induced by dopamine antagonism in the early postpartum rat. Psychopharmacology, 213, 2011, 1, s. 69 – 79

Popoli, P. – Reggio, R. – Pčzzola, A.: Effects of SCH 58261, an adenosine A(2A) receptor antagonist, on quinpirole-induced turning in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. Lack of tolerance after chronic caffeine intake. Neuropsychopharmacology, 22, 2000, 5, s. 522 – 529

Postuma, R. B. – Anang, J. – Pelletier, A. – Joseph, L. – Moscovich, M. – Grimes, D. et al.: Caffeine as symptomatic treatment for Parkinson disease (Café-PD): A randomized trial. Neurology, 89, 2017, 17, s. 1795 – 1803

Postuma, R. B. – Lang, A. E. – Munhoz, R. P. – Charland, K. – Pelletier, A. – Moscovich, M. et al.: Caffeine for treatment of Parkinson disease: a randomized controlled trial. Neurology, 79, 2012, 7, s. 651 – 658

Santos, C. – Costa, J. – Santos, J. – Vaz-Carneiro, A. – Lunet, N.: Caffeine intake and dementia: systematic review and meta-analysis. J Alzheimers Dis, 20, 2010, S1, s. 187 – 204

Schultz, W.: Dopamine signals for reward value and risk: basic and recent data. Behav Brain Funct, 6, 2010, s. 24

Sheth, S. – Brito, R. – Mukherjea, D. – Rybak, L. P. – Ramkumar V.: Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation. Int J Mol Sci, 15, 2014, 2, s. 2024 – 2052

Silva, A. C. – de Oliveira Ribeiro, N. P. – de Mello Schier, A. R. – Pereira, V. M. – Vilarim, M. M. – Pessoa, T. M. et al.: Caffeine and suicide: a systematic review. CNS Neurol Disord Drug Targets, 13, 2014, 6, s. 937 – 944

Soliman, A. M. – Fathalla, A. M. – Moustafa, A. A.: Dose dependent neuroprotective effect of caffeine on a rotenone induced rat model of parkinsonism: a histological study. Neurosci Lett, 2016, 623, s. 63 – 70

Stahl, S. M.: Stahl's Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Application. Cambridge: Cambridge University Press, 2013. 608 s.

Svetová zdravotnícka organizácia: Medzinárodná štatistická klasifikácia chorôb a príbuzných zdravotných problémov. 10. revízia. 1. diel. Bratislava: Obzor, 1994. 424 s.

Szopa, A. – Poleszak, E. – Wyska, E. – Serefko, A. – Wo ko, S. – Wla , A. et al.: Caffeine enhances the antidepressant-like activity of common antidepressant drugs in the forced swim test in mice. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 389, 2016, 2, s. 211 – 221

Šidlo, J. – Očko, P. – Kovács, A. – Nižňanský, Ľ. – Šikuta, J.: Bude kofeín aj naďalej spoločensky tolerovaná droga? In: Forgáčová, Ľ. – Heretik, A.: Kapitoly z psychopatológie 9. Folia psychopathologica 12. Nové Zámky: Psychoprof, 2017. s. 36 – 41

Vanattou-Saďfoudine, N. – McNamara, R. – Harkin, A.: Caffeine provokes adverse

interactions with 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, 'ecstasy') and related psychostimulants: mechanisms and mediators. Br J Pharmacol, 167, 2012, 5, s. 946 – 959

Wise, R. A. – Bozarth, M. A.: A psychomotor stimulant theory of addiction. Psychol Rev, 94, 1987, s. 469 – 492

Xu, K. – Di Luca, D. G. – Orrú, M. – Xu, Y. – Chen, J. F. – Schwarzschild, M. A.: Neuroprotection by caffeine in the MPTP model of parkinson's disease and its dependence on adenosine A_{2A} receptors. Neuroscience, 2016, 322, s. 129 – 137

Doručené do redakcie: 17. 11. 2017
Prijaté na publikovanie: 4. 12. 2017

Adresa autora: MUDr. Michal Patarák
II. Psychiatrická klinika SZU a FNsP F. D. Roosevelta
Cesta k nemocnici 1, 974 01 Banská Bystrica
patarakmichal@gmail.com