

*Prikazi bolesnika/
Case reports*

KOFEIN: FARMAKOKINETIČKI I
TOKSIKOLOŠKI PROFIL STIMULANSA U
SPORTSKOJ PRAKSI

CAFFEINE: PHARMACOKINETIC AND
TOXICOLOGICAL PROFILE OF
STIMULANTS IN SPORT PRACTICE

Correspondence to:

Doc. Dr sc. pharm. **Snežana Dorđević**,
Docent na Medicinskoj hemiji Visoke
medicinske škole, akademskih studija
VMA,
Vojnomedicinska akademija
Crnotravska 13
11000 Beograd
Tel. 011/36-09-481
Mob.tel. 060-336-70-38
E-mail: ivezicnela@yahoo.com

Snežana Dorđević, Marko Antunović, Vesna Kilibarda,
Nataša Perković-Vukčević, Jasmina Jović-Stošić,
Slavica Vučinić

Nacionalni centar za kontrolu trovanja, Vojnomedicinska akademija,
Beograd

Ključne reči

kofein, sport, predoziranje

Key words

caffeine, sport, overdose

Sažetak

Kofein je najčešće korišćeni stimulans na svetu. Upotrebljava se u vidu različitih napitaka, hrane ili lekovitih preparata. Ima blago stimulatívno delovanje na centralni nervni sistem i povoljno delovanje na budnost. Svojstvo da ubrzava metabolizam masti omogućava njegovu primenu u cilju smanjenja telesne mase ali i u kozmetičkim tretmanima za uklanjanje masnih naslaga. Kofein ima povoljan uticaj na fizičke sposobnosti u smislu poboljšanja izdržljivosti i snage. S obzirom na to da nije na listi zabranjenih supstanci i da se ne smatra doping sredstvom, sportisti ga često koriste za poboljšanje telesnih performansi. Pošto se ne smatra opasnom supstancom, predoziranja ovim jedinjenjem nisu retka. U radu su prikazani terapijski i toksični efekti, kao i slučaj predoziranja kofeinom u sportu. Zbog mogućnosti da trovanja kofeinom dovedu i do letalnog ishoda, treba oprezno koristiti preparate koji ga sadrže.

UVOD

Kofein je alkaloid koji pripada grupi purinskih alkaloida. Purin predstavlja proizvod kondenzacije pirimidinskog i imidazolinskog jezgra. Ova struktura vodi poreklo od glicina, glutamata, aspartamske kiseline, formaldehida i drugih jedinjenja. U prirodi se javljaju oksidovani metilsubstituisani derivati purina – ksantini (kofein, teofilin, teobromin).

Kofein sintetiše više od 60 različitih vrsta biljaka (kafa, čaj, mate, gvarana, kakaovac itd). U različitim koncentracijama nalazi se u lišću, semenu ili plodovima biljaka. Najbogatiji izvori kofeina su: seme kafe (do 2%), kotiledoni kole (do 3%) i list čaja (do 4%)⁽¹⁾.

Biljke koje sadrže kofein koriste se svakodnevno u obliku toplih ili hladnih napitaka. Takođe, kofein se nalazi i u nekim gaziranim pićima, kao i farmakološkim preparatima - analgeticima kao adjuvans (dodatak koji pomaže dejstvo) ili u lekovima za prehladu i grip.

Tabela 1. Sadržaj kofeina u pojedinim biljkama

biljka	sadržaj kofeina
Seme gvarane (<i>Paullinia sorbilis</i>)	4-8%
Seme kafe (<i>Coffea arabica</i>)	1-2,5%
List crnog čaja (<i>Thea Sinensis</i>)	2,5-4,5%
Seme kakaoa (<i>Theobroma cacao</i>)	0,25%
Kotiledoni kole (<i>Cola spp.</i>)	do 2,5 %

Tabela 2. Sadržaj kofeina u lekovima registrovanim u 2015.⁽²⁾

lek	kofein, mg	lek	kofein, mg	lek	kofein, mg
Adolorin	50	Amigren	80	Caffebol	50
Caffetin	50	Coldrex	25	Grippostad C	25
Kofan instant	50	Kombikaf	50	Kombinovani prašak	50
Oldon	50	Panadol extra	65	Paralen Grip	25

Tabela 3. Sadržaj kofeina u različitim napicima

proizvod	sadržaj kofeina u mg	proizvod	sadržaj kofeina u mg
šolja kafe (150 mL)	80-175	šolja crnog čaja	53
Kola (2dL)	35	Red Bull	80
štangla crne čokolade	33	tablete kofeina	200

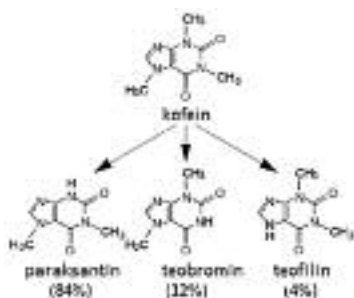
Kofein, slično dimetilksantinima teofilinu i teobrominu, ima bronhodilatatorno delovanje. Koristi se u neonatologiji za lečenje neonatalne apneje (nemogućnosti normalnog disanja kod novorođenčadi).

Kofein je blag stimulans centralnog nervnog sistema. Ima efekat na budnost i raspoloženje i poboljšava koncentraciju. U stanjima prehlade ili gripa otklanja osećaj fizičke slabosti. Takođe, podiže nivo psihofizičke spremnosti i efikasnosti, smanjujući depresiju i anksioznost. Kofein ima i metaboličko delovanje, tako što ubrzava razgradnju masti (lipolizu) i povećava potrošnju energije. Zbog ovog svojstva je koristan u programima za redukciju telesne težine.

Diuretski efekat kofein ostvaruje povećanjem tonusa mišića mokraćne bešike. Kada je u pitanju kardiovaskularni sistem, kofein iz šoljice kafe nema uticaj na pojavu srčanih aritmija, kao ni na povećanje arterijskog pritiska kod normotenzivnih ili hipotenzivnih ljudi. Uticaj na CNS i KVS zavisi isključivo od unete doze.⁽³⁻⁵⁾

Farmakokinetika

Kofein se brzo resorbira iz gastro-intestinalnog trakta. Maksimalnu koncentraciju u krvi postiže nakon 1 h. Metabolizam kofeina odvija se u jetri procesima demetilacije, acetilacije i oksidacije, pri čemu nastaju aktivni metaboliti. Na slici 1. prikazan je metabolizam kofeina.

**Slika 1.** Metabolizam kofeina

Eliminacija se vrši putem bubrega. Oko 85% kofeina se izluči za 48h u vidu mokraćne kiseline i drugih metabolita.^(3,6)

Upotreba kofeina u sportu

Pretpostavlja se da kofein može da poboljša izdržljivost kod sportova u kojima je potrebna dugoročna izdržljivost (biciklizam, trčanje, fudbal...).

Kofein smanjuje umor kod sportista, što utiče na njihovu fizičku sposobnost. U sportovima gde se zahteva brzo razmišljanje i brzo reagovanje, kofein može da pruži veliku prednost.

Sportisti ga koriste da ubrza sagorevanje masti i ugljenih hidrata. Poznato je da telo prvo troši glikogen za rad mišića dok god ga ima, pa tek onda masti. Kofein forsira rad mišića kroz pojačano trošenje masti, a odlaže trošenje glikogena, tako što u prvih 15 minuta vežbanja smanjuje potrošnju glikogena za 50%. Na taj način se odlaže umor. Takođe, može da utiče na jačinu mišićne kontrakcije, preko povećanja transporta Ca, Na i K u ćeliju.

Pokazano je da uzimanje kofeina u dozi od 3-6 mg/kg telesne mase može da poboljša izdržljivost i visok intenzitet napora kod profesionalnih sportista.

Kod preterane upotrebe kofeina kod sportista se mogu javiti neželjeni efekti u vidu nesanice, mučnine, glavobolje, umora, stezanja i grčenja mišića i dehidracije.⁽⁷⁻¹⁰⁾

Kofein je do 2004.god. bio na listi zabranjenih supstanci koje se smatraju dopingom, s tim što je koncentracija do 12 mg/L u urinu bila dozvoljena.⁽¹¹⁾ Ova koncentracija je bila vezana za svakodnevni unos napitaka i hrane koji sadrže kofein. Takođe, kofein u dozi od 9-13 mg/kg sat vremena pre takmičenja postiže dozvoljenu koncentraciju u urinu. Zbog svega navedenog od 2004. je upotreba kofeina pod stalnim nadzorom stručnjaka zbog mogućnosti zloupotrebe.

Predoziranje kofeinom

Maksimalna doza iznosi oko 300 mg/dan. Međutim, zbog velike upotrebe napitaka koji sadrže kofein, predoziranje nije neuobičajeno. Simptomi predoziranja kofeinom su: lupanje srca, poremećaj srčanog ritma, pojačana diureza, preznajavanje, uspaničenost i drhtanje, poremećaj elektrolita u krvi, konvulzije. Kofein u dozi od 5-50 g može da dovede i do letalnog ishoda.⁽¹²⁾

Prikaz slučaja

Profesionalni sportista, starosti 20 godina, primljen je u Kliniku za urgentnu toksikologiju i farmakologiju Centra za kontrolu trovanja nakon ingestije 10 tbl od 200 mg (2 g) kofeina. Od subjektivnih znakova trovanja, neposredno nakon ingestije javile su se tegobe u vidu lupanja srca, osećaja treperenja tela, mučnine i povraćanja. Na prijemu u Kliniku krvni pritisak je iznosio 300/60 mm Hg stuba, dok je puls bio 150 otkucaja/min. Rezultati toksikološko hemijskih analiza pokazali su da je koncentracija kofeina u krvi 18,81 mg/L (terapijska koncentracija kofeina je do 10 mg/L). U lečenju je primenjena simptomatska medikamentozna terapija. To je podrazumevalo davanje inhibitora protonske pumpe, benzodiazepinskih sedativa, antiemetika i β -blokatora. Posle 7 sati od prijema koncentracija kofeina u serumu se smanjila na 7,6 mg/L, što odgovara terapijskoj koncentraciji. Nakon stabilizacije bolesnik je otpušten sa Klinike.

DISKUSIJA

Kofein je najčešće korišćeni stimulans na svetu, koji se u organizam unosi u vidu različitih napitaka i hrane (kafa, čaj, energetske napici, koka-kola, kakao, čokolada). Poznato je da jedna šoljica kafe sprečava postprandijalni pad koncentracije (fiziološka redistribucija krvotoka u trbušne krvne sudove i relativni manjak dotoka u centralni nervni sistem). Takođe, pozitivno utiče na budnost blagom stimulacijom nervnog sistema. U smislu koronarne bolesti srca, kafa,

odnosno kofein nije dokazani faktor rizika, osim ukoliko se kombinuje sa drugim faktorima (pušenje, nekretanje, loša ishrana i sl.). Prosečna dnevna doza kofeina koja se unese kafom i sl. napicima je 85-250 mg (1-3 šoljice kafe). Međutim, predoziranje kofeinom nije neuobičajeno i treba biti obazriv kod unošenja većih doza kofeina. Dnevni unos ne bi smeo da pređe 500 mg. Zabeleženi su čak i smrtni slučajevi predoziranja kofeinom, nastali kao posledica poremećaja srčanog ritma, cerebralnih napada ili aspiracije povraćenog sadržaja. (13) Letalna doza kofeina za odraslu osobu je oko 10 g. Međutim, u radu Campane i sar. opisan je slučaj trovanja nakon ingestije 24 g kofeina sa povoljnim ishodom. (14)

U literaturi je opisan i slučaj akutnog trovanja nakon ingestije 50 g kofeina u prahu. Bolesnica je bila tahikardna i hipotenzivna, uz kasniju pojavu konvulzija i ventrikularnih fibrilacija. Nakon primene kardiopulmonarne reanimacije, medikamentozne terapije (amjodaron, lidokain i infuzija magnezijuma i kalijuma) i hemofiltracije, kao i lečenja posledica trovanja (akutnog plućnog edema, vazoplegije, hipotermije i koagulopatije), bolesnica je izlečena i otpuštena nakon osam dana. (15)

Poznato je da se u terapiji trovanja liposolubilnim lekovima može koristiti intravenska lipidna emulzija što dovodi do brzog oporavka otrovanog bolesnika. (16) Schmidt i sar. su prikazali slučaj trovanja visokim dozama kofeina koji je izlečen primenom intravenske emulzije. (17)

Zahvaljujući lipolitičkom delovanju, kofein se koristi i u mezoterapiji za smanjenje masnih naslaga. Vukčević i saradnici su opisali slučaj trovanja kofeinom nakon intradermalne primene ovog jedinjenja u cilju estetskog uklanjanja masnih naslaga. Bolesnica je na prijemu bila anksiozna,

tahikardna, normotenzivna, hladne i vlažne kože. Koncentracija kofeina u krvi iznosila je 85 mg/L. Nakon primenjene terapije (antiaritmici, infuzije kalijuma, suportivna terapija) otpuštena je nakon četiri dana bez posledica. (18)

U slučaju koji je opisan u ovom radu do trovanja sportiste je došlo nakon ingestije 2 g kofeina. I on je slično ostalim slučajevima predoziranja kofeinom opisanim u literaturi imao gastro-intestinalne tegobe, karviovaskularne probleme (hipertenzija, poremećaj srčanog ritma), kao i koncentracije koje su bile u nivou toksičnih. Bolesnik je povoljno odreaogovao na primenjenu simptomatsku terapiju (antiaritmici, antiemetici, suportivna terapija) i otpušten drugog dana hospitalizacije bez posledica.

Trovanja kofeinom u izvesnom broju slučajeva ipak su završena letalno. (19-21) *Post mortem* koncentracije kofeina u krvi su bile daleko iznad toksičnih (350 mg/L nakon ingestije 12 h anhidrovanog kofeina(22)). Zbog toga predoziranja kofeinom ne treba zanemarivati. U monitoringu bolesnika veliku pomoć može da pruži i laboratorijski podatak o koncentraciji ovog jedinjenja u krvi.

ZAKLJUČAK

Većina ljudi nije svesna opasnosti upotrebe kofeina, kao ni sadržaja kofeina u preparatima koje koristi. Sportisti koriste različite supstance kako bi poboljšali fizičku spremnost. Kofein, naizgled bezopasan stimulan, može dovesti do ozbiljnih trovanja ponekad čak i sa letalnim ishodom. Zbog toga treba oprezno koristiti ove preparate i izbegavati oblike koji sadrže visoke doze ovog stimulansa.

Abstract

Caffeine is the most widely used stimulant in the world. It is used in the form of various beverages, food or medical preparations. It has a mildly stimulating effect on the central nervous system and the positive effect on wakefulness. Property to accelerate fat metabolism allows its usage in order to reduce body weight and also in beauty treatments for removing fat deposits. Caffeine has an influence on the physical ability to improve its endurance and strength. Since it is not on the list of prohibited substances as a doping agent, caffeine is often used by athletes to improve physical performance. Caffeine is not considered as a toxic substance, but overdoses by this compound are not rare. This article presents the therapeutic and toxic effects and the case of caffeine overdose in sport. Caffeine preparations should be used with caution, because of the possibility that caffeine poisoning can lead to a lethal outcome.

LITERATURA

1. N. Kovačević, Osnovi farmakognozije, Srpska školska knjiga, Beograd, 2004.
2. Registar lekova, 24. izdanje, BB Soft, Beograd, 2015.
3. L. Brunton, J. Lazo, K. Parker, A. Gilman, T. Rall, A. Nies, P. Taylor, Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (11th edition) New York, Pergamon Press, 2006.
4. M. Ganio, J. Klau, L. Armstrong, C. Maresh, Effect of caffeine on sport-specific endurance performance: a systematic review, *J. Strength. Cond. Res.*, 2009; 23(1):315-24. doi: 10.1519/JSC.0b013e31818b979a.
5. P. Nawrot, S. Jordan, J. Eastwood, J. Rostein, A. Hugenholtz, M. Feeley, Effects of caffeine on human health, *Food. Addit. Contam.* 2003; 20(1): 1-30
6. A. Moffat, M. Osselton, B. Widdop, L. Galichet, Clarke's Analysis of Drugs and Poisons, 4th Edition, Pharmaceutical Pres, London-Chicago, 2011.
7. M. Marriott, P. Krstrup, M. Mohr, Ergogenic effects of caffeine and sodium bicarbonate supplementation on intermittent exercise performance preceded by intense arm cranking exercise, *J. Int. Soc. Sports. Nutr.* 2015; 12:13 doi: 10.1186/s12970-015-0075-x
8. J. Joy, R. Lowery, P. Falcone, R. Vogel, M. Mosman, C. Tai, L. Carson, D. Kimber, D. Choate, M. Kim, J. Wilson, J. Moon, A multi-ingredient, pre-workout supplement is apparently safe in healthy males and females, *Food Nutr. Res.*, 2015; 16:59: 27470. doi: 10.3402/fnr.v59.27470.
9. L. Spriet, Exercise and sport performance with low doses of caffeine, *Sports Med.* 2014; 44 Suppl. 2: S175-84. doi: 10.1007/s40279-014-0257-8
10. A. Garth, L. Burke, What do athletes drink during competitive sporting activities? *Sports. Med.*, 2013; 43(7):539-64. doi: 10.1007/s40279-013-0028-y
11. www.wada-ama.org/en/what-we-do/prohibited-list
12. Ford M, Delaney K, Ling L, Erickson T, Clinical toxicology, Saunders Press, Los Angeles, 2000
13. M. Nordentoft, P. Qin, K. Helweg-Larsen, K. Juel, Time-trends in method-specific suicide rates compared with the availability of specific compounds. The Danish experience. *Nord J Psychiatry.* 2006;60:97-106
14. C. Campana, P. Griffin, E. Simon, Caffeine overdose resulting in severe rhabdomyolysis and acute renal failure, *Am. J. Emerg. Med.* 2014; 32(1):111.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2013.08.042.
15. G. Bioh, M. Gallagher, U. Prasad, Survival of a highly toxic dose of caffeine, *BMJ Case Rep.*, 2013; pii: bcr2012007454 doi: 10.1136/bcr-2012-007454.
16. M. Marinkovic, S. Đorđević, Lipofilnost lekova – određivanje i značaj u terapiji, *MD-Medical data* 2013; 5(4): 395-398
17. M. Schmidt, H. Farna, I. Kurcova, S. Zakharov, M. Fric, P. Waladauf, Z. Ilgova, J. Pacht, F. Duska, Succesfull treatment of supralethal caffeine overdose with a combination of lipid emulzion and dialysis, *Am. J. Emerg. Med.*, 2015; 33(5): 738.e5-7. doi: 10.1016/j.ajem.2014.11.002.
18. N. Perković-Vukčević, G. Babić, Z. Šegrt, G. Vuković-Ercegović, S. Janković, Lj. Aćimović, Severe acute caffeine poisoning due to intradermal injections: mesotherapy hazard, *Vojnosanit. Pregl.*, 2012, 69(8): 707-713
19. A. Silva, N. de Oliveira Ribeiro, A. de Mello Schier, V. Pereira, M. Vlarim, T. Pessoa, O. Arias-Carrion, S. Machado, A. Nardi, Caffeine and suicide: a systematic review, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* 2014; 13(6):937-44
20. E. Eichner, Fatal caffeine overdose and other risk from dietary supplements, *Curr. Sports. Med. Rep.*, 2014, 13(6):353-4. doi: 10.1249/JSR.0000000000000094
21. T. Rudolph, K. Knudsen, A case of fatal caffeine poisoning, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2010; 54(4):521-3. doi: 10.1111/j.1399-6576.2009.02201.x.
22. S. Jabbar, M. Hanly, Fatal caffeine overdose: a case report and overview of literature, *Am. J. Forensic Med. Pathol.*, 2013; 34(4):321-4. doi: 10.1097/PAF.0000000000000058