

Česká zemědělská univerzita v Praze

Fakulta agrobiologie, potravinových a přírodních zdrojů

Katedra mikrobiologie, výživy a dietetiky



**Fakulta agrobiologie,
potravinových a přírodních zdrojů**

**Biologická aktivita kofeinu v lidském organismu
Bakalářská práce**

Tomáš Růžička

Výživa a potraviny

Ing. Barbora Lampová

© 2022 ČZU v Praze

Čestné prohlášení

Prohlašuji, že svou bakalářskou práci Biologická aktivita kofeinu v lidském organismu jsem vypracoval samostatně pod vedením vedoucího bakalářské práce a s použitím odborné literatury a dalších informačních zdrojů, které jsou citovány v práci a uvedeny v seznamu literatury na konci práce. Jako autor uvedené bakalářské práce dále prohlašuji, že jsem v souvislosti s jejím vytvořením neporušil autorská práva třetích osob.

V Praze dne 16.4.2022

Poděkování

Rád bych touto cestou poděkoval Ing. Barboře Lampové za podporu, nové poznatky, kvalitní revizi a vynikající postřehy v podstatných částech textu, díky kterým byla tato práce dotažena po strukturní i obsahové stránce.

Biologická aktivita kofeinu v lidském organismu

Souhrn

Tato bakalářská práce pojednává o farmakodynamice kofeinu v lidském organismu. Kofein je nejkonzumovanější psychostimulační látkou na celém světě. Evropské státy navíc patří mezi největší konzumenty kávy a na vzestupu je také obliba energetických nápojů na bázi kofeinu. Pití kofeinových nápojů do značné míry ovlivňuje naše zdraví skrze různé účinky, přičemž řada z nich byla shromážděna v této práci. Zároveň však práce projednává i o účincích kofeinu, jejichž mechanismy nebyly doposud objasněny nebo byly výzkumem přímo vyvráceny.

V první části práce byl kofein charakterizován po chemické a fyzikální stránce. Ve druhé části práce byla vysvětlena farmakokinetika kofeinu a ve třetí, poslední části, byla rozebrána farmakodynamika kofeinu na buněčné úrovni a v jednotlivých orgánových soustavách.

Naprostá většina doposud pozorovaných účinků kofeinu je zprostředkována skrze jeho schopnost blokovat adenosinové receptory (AR) typu A_1 a A_{2A} . Například zvýšená dopaminergní exprese vyplývající z této blokace způsobuje psychostimulaci, která se projevuje zvýšenou bdělostí a sníženým pocitem únavy. Často je však v závislosti na koncentraci kofeinu tento efekt doprovázen i zvýšenou tendencí k úzkostem, zhoršením kvality spánku a prokonvulzivitou. Antagonismus AR dále vyvolává zvýšenou excitabilitu motoneuronů, která se projevuje zvýšenou svalovou kontraktilitou. Vlivem blokace AR bylo také prokázáno potlačení produkce prozánětlivých cytokinů a některých imunocytů nebo zvýšení glomerulární filtrace a inhibice reabsorpce Na^+ v proximálních tubulech ledvinových nefronů, z čehož vyplývá diuretický a natriuretický účinek kofeinu.

Kofein vlivem antagonismu AR zvyšuje sekreci katecholaminů. To se projevuje vazokonstrikcí periferních cév, zvýšením krevního tlaku, zvýšením srdeční frekvence a změnami ve variabilitě srdečního tepu. Ze stejného důvodu dochází také k bronchodilataci, zvýšení klidového energetického výdeje, stimulaci lipolýzy a termogeneze a zvýšenému vyplavování reninu. Se zvýšenou sekrecí adrenalinu a kortizolu souvisí i přechodné snížení insulinové senzitivity.

V gastrointestinálním traktu kofein interaguje s receptory pro hořkou chuť, což se projevuje zvýšenou sekrecí žaludečních šťáv. Rozvoj osteoporózy vlivem kofeinu byl mnoha studiemi vyvrácen.

Kofein vykazuje analgetické účinky, kterých se využívá v lécích proti bolesti a léčí se s ním i apnoické pauzy u novorozenců. Diskutován byl také možný neuroprotektivní účinek v léčbě Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby. Řadou studií byla také prokázána hepatoprotektivita a protektivní vliv před některými karcinomy a mutagenézemi.

Klíčová slova: psychostimulant, adenosinové receptory, káva, krevní tlak, diuréza

Biological activity of caffeine in the human body

Summary

This bachelor thesis deals with the pharmacodynamics of caffeine in the human body. Caffeine is the most consumed psychostimulant in the entire world. In addition, European countries are among the largest consumers of coffee, and the popularity of caffeine-based energy drinks is on the rise. Drinking caffeinated beverages greatly affects our health through mechanisms of action, many of which have been collected in this work. At the same time, however, this work also discusses the effects of caffeine which mechanisms have not been elucidated yet or have been directly refuted by research.

In the first part of the work, caffeine was characterized in chemical and physical terms. In the second part, the pharmacokinetics of caffeine were explained and in the third, last part, the pharmacodynamics of caffeine at the cellular level and in individual organ systems were discussed.

The vast majority of caffeine effects observed to date are mediated through its ability to block A_1 and A_{2A} adenosine receptors (AR). For example, the increased dopaminergic expression resulting from this blockage causes psychostimulation, which is manifested by increased alertness and decreased fatigue. However, depending on the caffeine concentration, this effect is often accompanied by an increased tendency to anxiety, deterioration of sleep quality and proconvulsivity. AR antagonism further induces increased motoneuron excitability, which is manifested by increased muscle contractility. AR blockade has also been shown to suppress the production of proinflammatory cytokines and some immunocytes or to increase glomerular filtration and inhibit Na^+ reabsorption in the proximal tubules of renal nephrons, resulting in the diuretic and natriuretic effects of caffeine.

Caffeine increases catecholamine secretion due to AR antagonism. This is manifested by the vasoconstriction of peripheral blood vessels, an increase in blood pressure and heart rate and the changes of heart rate variability. Bronchodilation, an increase in resting energy expenditure, stimulation of lipolysis and thermogenesis, and increased renin secretion occur as well for the same reason. Transient decreases in insulin sensitivity are associated with increased secretion of adrenaline and cortisol. In the gastrointestinal tract, caffeine interacts with bitter taste receptors, which is manifested by increased secretion of gastric juices. The development of caffeine-induced osteoporosis has been refuted by many studies.

Caffeine has analgesic effects used in painkillers and is used to treat apnea of prematurity in newborns. A possible neuroprotective effect in the treatment of Alzheimer's and Parkinson's disease is also discussed. Hepatoprotectivity and a protective effect against some cancers and mutagenesis have also been demonstrated in a number of studies.

Keywords: psychostimulant, adenosine receptors, coffee, blood pressure, diuresis

Obsah

1 Úvod.....	8
2 Cíl práce	9
3 Literární rešerše	10
3.1 CHARAKTERISTIKA KOFEINU JAKO ROSTLINNÉHO ALKALOIDU	10
3.1.1 Fyzikální a chemické vlastnosti kofeinu.....	10
3.1.2 Přírodní zdroje	11
3.1.2.1 Semena kávy.....	11
3.1.2.2 Listy čajovníku.....	11
3.1.2.3 Kakaové boby	11
3.1.2.4 Listy maté	12
3.1.2.5 Ořechy koly.....	12
3.1.2.6 Ořechy guarany.....	12
3.1.3 Biosyntéza kofeinu v rostlině	12
3.1.3.1 1.fáze biosyntézy	13
3.1.3.2 2. fáze biosyntézy.....	13
3.2 FARMAKOKINETIKA KOFEINU V LIDSKÉM ORGANISMU	14
3.2.1 Způsoby podání	14
3.2.2 Absorpce.....	14
3.2.3 Distribuce.....	15
3.2.4 Biotransformace	15
3.2.4.1 Cytochrom CYP1A2	16
3.2.5 Exkrece.....	17
3.3 HLAVNÍ MECHANISMY ÚČINKU KOFEINU NA BUNĚČNÉ ÚROVNI	17
3.3.1 Antagonismus adenosinových receptorů A ₁ a A _{2A}	18
3.3.2 Inhibice fosfodiesteráz a zvýšení cAMP	20
3.3.3 Mobilizace intracelulárního Ca ²⁺	21
3.4 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V NERVOVÉM A ENDOKRYNNÍM SYSTÉMU	22
3.4.1 Psychostimulační účinky.....	22
3.4.1.1 Ovlivnění nálady a psychické kondice.....	23
3.4.1.2 Ovlivnění spánku.....	24
3.4.1.3 Ovlivnění paměti.....	24
3.4.2 Analgetické účinky kofeinu.....	24
3.4.3 Prokonvulsivní účinky kofeinu	25
3.4.4 Neuroprotektivní účinky kofeinu.....	26
3.5 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V KARDIOVASKULÁRNÍM SYSTÉMU	27

3.5.1	Vliv kofeinu na krevní tlak.....	27
3.5.2	Vliv kofeinu na srdeční frekvenci.....	27
3.6	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V RESPIRAČNÍM SYSTÉMU.....	28
3.6.1	Vliv kofeinu na dýchací cesty.....	28
3.7	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V GASTROINTESTINÁLNÍM SYSTÉMU A JÁTRECH. 29	
3.7.1	Vliv kofeinu na sekreci žaludeční šťávy.....	29
3.7.2	Vliv kofeinu na uvolnění dolního svěrače jícnu.....	30
3.7.3	Možná stimulace střevní motility a léčba pooperačního ileu kofeinem.....	30
3.7.4	Hepatoprotektivní účinky kofeinu.....	31
3.8	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V ENERGETICKÉM METABOLISMU.....	31
3.8.1	Vliv kofeinu na stimulaci chemické termogeneze.....	32
3.8.2	Vliv kofeinu na stimulaci lipolýzy.....	32
3.8.3	Vliv kofeinu na glukózovou toleranci a insulinovou senzitivitu.....	33
3.8.4	Vliv kofeinu na krevní cholesterol.....	34
3.9	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU VE VYLUČOVACÍM SYSTÉMU.....	34
3.9.1	Diuretický a natriuretický efekt kofeinu.....	34
3.9.2	Vliv kofeinu na sekreci reninu.....	35
3.10	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V POHYBOVÉM APARÁTU.....	35
3.10.1	Vliv kofeinu na svalovou kontraktilitu a ergogenní efekt.....	35
3.10.2	Vliv kofeinu na kostní hmotu.....	36
3.11	FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V REPRODUKČNÍM SYSTÉMU A TĚHOTENSTVÍ	36
3.11.1	Vliv kofeinu na pohlavní hormony a SHBG.....	36
3.11.2	Komplikace při těhotenství spojené s konzumací kofeinu.....	36
3.11.3	Účinky kofeinu na gonády a gametocyty.....	37
3.12	IMUNOMODULAČNÍ ÚČINKY KOFEINU.....	37
3.13	KOFEIN VE VZTAHU KE KARCINOGENEZI A MUTAGENEZI.....	37
4	Závěr.....	39
5	Literatura.....	40
6	Samostatné přílohy.....	I
6.1	Příloha 1: Biosyntéza kofeinu a SAM cyklus.....	I

1 Úvod

Kofein je rostlinný alkaloid, který se nejen díky svým stimulačním účinkům stal nejkonzumovanější psychoaktivní látkou na celém světě (Spiller 1998). Historie konzumace kofeinu sahá až do období 2700 let před naším letopočtem, kdy se v Číně konzumoval čaj pro léčebné účely. Ve 3. století se čaj stal každodenním nápojem a začala jeho masivní kultivace, která dnes zahrnuje především Jihovýchodní Asii, východní část Afriky a Jižní Ameriku (Sivasubramaniam 2021). Káva pochází z Etiopie a jako nápoj se začala konzumovat v 15. století na jihu Arábie, kde byla v Mecce ve stejném období postavena i první kavárna (Myhrvold 2021).

V současné době existuje v lidské populaci mnoho motivů pro konzumaci kofeinových nápojů. Bdělost a ostražitost jsou jedny z nejčastějších. Dnešní doba cílí na vysokou efektivitu a výkonnost. Mnoho lidí tedy využívá kofeinové nápoje jako prostředek vedoucí k lepším výkonům, produktivitě a pozornosti nejen při práci, ale například i při sportu. Při dlouhodobé konzumaci však vlivem adaptace tyto účinky zeslabují, což často vede ke konzumaci vyšších dávek kofeinu, než je doporučené denní maximum (Ágoston et al. 2018). Navíc, konzumace kofeinu u mnoha jedinců způsobuje spánkovou deprivaci, která působí proti výše zmíněným účinkům a vede například k ospalosti během dne (Snel & Lorist 2011).

Kofeinové nápoje jsou také konzumovány ze společenských důvodů nebo jako součást denní rutiny, přičemž tyto faktory mají vyšší výskyt u žen oproti mužům. Chuť se jeví jako důležitý faktor zejména u kávy (Ágoston et al. 2018). Nejvíce kávy na světě je zkonzumováno ve Finsku, v průměru 12 kg na osobu za rok. Na 25. místě je v žebříčku největších konzumentů kávy USA se spotřebou 4,2 kg na osobu za rok (Bernard 2020). V Česku byla za celý rok 2020 spotřeba kávy 2,4 kg na obyvatele, avšak nejvíce od roku 2011 (ČSÚ 2021).

Nejen káva, ale i čaj, kolové nápoje a energetické nápoje obsahující kofein, patří mezi nejkonzumovanější nealkoholické nápoje na světě, které však poměrně značně ovlivňují fyziologické pochody lidského organismu (Caballero et al. 2016), a je tedy důležité šířit povědomí o těchto vlivech právě mezi konzumenty. Kofein uplatňuje své účinky ve všech orgánových soustavách, je schopný měnit hladiny některých hormonů a podílí se na modifikaci signálních drah uvnitř buněk (Spiller 1998). Intenzita a výskyt těchto účinků jsou závislé na dávce a rychlosti metabolismu kofeinu, který se významně liší mezi jedinci (Magkos & Kavouras 2005). Maximální bezpečná dávka kofeinu dle EFSA (2015) je pro dospělého člověka 400 mg/den, pro těhotné a kojící ženy však maximálně 200 mg/den. Pro děti a adolescenty nebyla maximální bezpečná dávka na den definována, výzkum však naznačuje, že dávka do 3 mg/kg tělesné hmotnosti za den (odpovídá dávce 165 mg/den pro adolescenta o hmotnosti 55 kg) je pro tuto skupinu populace bezpečná. Jeden šálek kávy obsahuje většinou 60–100 mg kofeinu (Stolerman & Lawrence 2015). Šálek zeleného čaje obsahuje obvykle 6–16 mg kofeinu a šálek černého čaje průměrně 25–110 mg kofeinu. V kolovém nápoji je koncentrace kofeinu 50–250 mg/l. (Informační centrum bezpečnosti potravin). U energetických nápojů, jejichž oblíbenost roste především u mladých lidí, se však někdy jedná o mnohem vyšší množství a při jejich konzumaci často hrozí přesažení maximální denní bezpečné dávky kofeinu (Verster et al. 2012).

2 Cíl práce

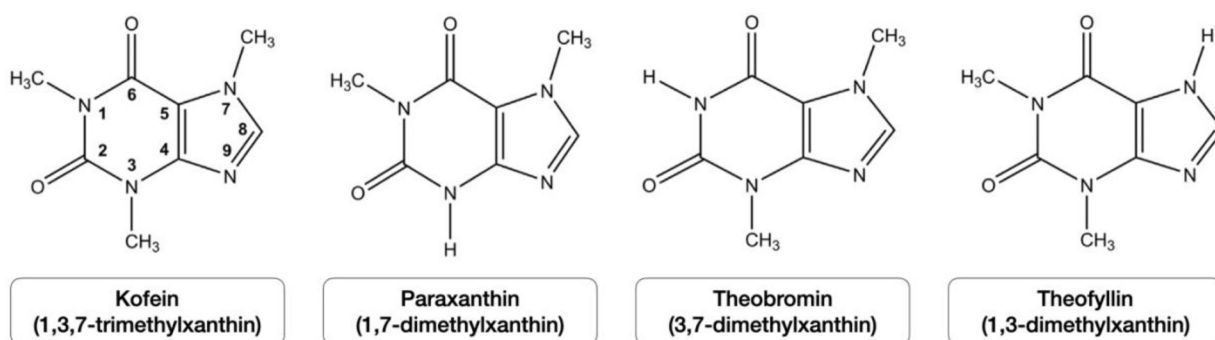
Hypotéza: Kofein je celosvětově nejrozšířenějším stimulantem mající vliv na lidský organismus. Jeho význam však nespočívá pouze v úloze stimulantu centrální nervové soustavy, ale hraje roli i v dalších soustavách.

Cílem této práce bylo zhodnotit, jaký vliv má konzumace kofeinu na naše zdraví, objasnit důležité mechanismy účinku vedoucí ke změnám nejen na buněčné úrovni, ale také v rámci jednotlivých orgánových soustav. Cílem bylo také potvrdit nebo vyvrátit mýty související s kofeinem v lidské výživě, případně však také ukázat, v jakých oblastech se doposud nedokázala shodnout ani vědecká obec. Cílem bylo rovněž shrnout a objasnit současnou i možnou budoucí roli kofeinu ve farmaceutickém průmyslu.

3 Literární rešerše

3.1 CHARAKTERISTIKA KOFEINU JAKO ROSTLINNÉHO ALKALOIDU

Kofein je chemická sloučenina nesoucí systematický název 1,3,7-trimethyl-2,6-dihydro-purin-2,6-dion. Základní jednotkou molekuly je tedy bicyklický purin a na něm jsou navázány dvě funkční keto skupiny. Takový purinový dion je triviálně označován jako xanthin. V molekule kofeinu jsou na xanthinovém jádru lokalizovány tři methylové substituenty, a proto lze pro kofein použít i název 1,3,7-trimethylxanthin (Caballero et al. 2016). Mezi další methylxanthiny patří theobromin (3,7-dimethylxanthin), theofyllin (1,3-dimethyl-7H-purin-2,6-dion) a paraxanthin (1,7-dimethylxanthin). Tyto alkaloidy se v různých koncentracích nachází v kávě, kakau a čajovníku společně s kofeinem. Theobromin je primární alkaloid kakaa, zatímco theofyllin je nejvíce obsažen v zeleném čaji, ve kterém způsobuje jeho typicky hořkou chuť (Izawa et al. 2010). U všech byl dokázán psychostimulační účinek, podobně jako u kofeinu (Bonetti et al. 2017). Rozdíly mezi jednotlivými molekulami výše zmíněných methylxanthinů popisuje *Obrázek 1*.



Obrázek 1: Strukturní vzorce nejvýznamnějších methylxanthinů. Převzato a upraveno podle Carrageta et al. (2018).

3.1.1 Fyzikální a chemické vlastnosti kofeinu

Čistý kofein je bílá krystalická látka hořké chuti a bez zápachu. Jeho molekulová hmotnost je 194,2 g/mol a bod tání 237 °C (Myers 2007). Bezvodý kofein se může nacházet v závislosti na teplotě v krystalické modifikaci α nebo β . Stabilnější β forma přechází z nižší teploty v α formu při 141 °C a naopak. Modifikace α se lépe a rychleji rozpouští ve vodě, vlastnosti obou modifikací jsou však klíčové při farmaceutickém zpracování kofeinu. K sublimaci dochází již při teplotě 178 °C. Disociační konstanta pK_a je 10,4 při 40 °C, ve vodných roztocích se tedy chová jako slabá kyselina a téměř nedisociuje. Kromě vody se velmi dobře rozpouští v chloroformu. Vodný roztok kofeinu absorbuje vlnové délky v ultrafialové části vlnového spektra, absorpční maximum je 274 nm. Kofein je částečně hydrofilní i lipofilní, a tudíž dobře prochází biologickými membránami. Ve farmaceutickém průmyslu se pro výrobu léčiv využívají soli kofeinu s kyselinou citronovou (Caballero et al. 2016).

3.1.2 Přírodní zdroje

Kofein je obsažen ve 13 řádech zejména dvouděložných rostlin (Ashihara & Suzuki 2004). Caballero et al. (2016) uvádí, že se jedná o více než 60 druhů rostlin na celém světě, které rostou převážně v tropických zónách kolem rovníku. Ve vzdálenějších oblastech od rovníku je těžší tyto rostliny kultivovat. Primárně se jedná o druhy kávovníků, čajovníků a kakaovníků, dále například o kolu a guaranu.

3.1.2.1 Semena kávy

Kávovník je rostlina patřící do čeledi *Rubiaceae*. Největší obsah kofeinu se nachází v semenech. Ekonomicky nejdůležitější druhy jsou *Coffea arabica* a *Coffea canephora* (Caballero et al. 2016). Kultivary *Coffea arabica* obsahují přibližně 1 % kofeinu. *Coffea canephora*, též známá jako robusta, obsahuje až 1,7 % kofeinu. Mezi další druhy s obsahem kofeinu nad 1 % patří *Coffea dewevrei* (1,2 %) a *Coffea liberica* (1,4 %), u těchto však kofein není primárním alkaloidem (Ashihara & Suzuki 2004).

Coffea arabica je lesklý keř pocházející z Etiopie, odkud byl nejdříve zavlečen na arabský poloostrov a poté v 17. století do evropských kolonií, hlavně do dnešní Brazílie, která patří mezi největší světové dodavatele kávy. V současnosti existuje více než 13 kultivarů tohoto keře. Na světové produkci kávy se právě arabica podílí ze 75 %. *Coffea canephora* byla poprvé objevena v Kongu. Oproti arabice snáší vyšší teploty a vlhko, a proto je pěstována spíše v nížinách blíže k rovníku (Caballero et al. 2016).

Základem posklizňové úpravy je postupné odstranění vrstev kolem samotného kávového zrna (endospermu). K tomu dochází mokrou nebo suchou metodou. Při mokré metodě se využívá fermentačních tanků s vodou, kde je endosperm rozpuštěn vlivem enzymů laktobacilů a kvasinek. U suché metody dochází k enzymatickému oddělování vrstev kolem zrna na suchu. Tento způsob je méně nákladný, šetrnější a používá se pro všechny kávy typu robusta. Dále následuje skladování při teplotě pod 21 °C a vlhkosti 12 % (Spiller 1998).

3.1.2.2 Listy čajovníku

Čajovník je druhá nejvíce pěstovaná zemědělská komodita obsahující kofein. Jedná se primárně o kultivary druhu *Camellia sinensis*. Nejhojněji pěstované jsou *Camellia sinensis* var. *sinensis* a *Camellia sinensis* var. *assamica*. U obou je největším producentem Čína (Caballero et al. 2016). Obsah kofeinu v těchto kultivarech je v rozmezí 2–3 %. Podobné množství je i v listech *Camellia taliensis* (Ashihara & Suzuki 2004). Na čaj se zpracovávají mladé listy, které mají obsah kofeinu nejvyšší. Jedna z teorií vysvětluje tuto skutečnost tím, že se jedná o chemickou ochranu pletiv mladých listů před napadením larvami hmyzu a jiných býložravců. Čím je list starší, tím je jeho obsah kofeinu nižší (van Breda et al. 2013).

3.1.2.3 Kakaové boby

Obsah kofeinu v kakaových bobech je pouze do 0,8 % (Ashihara & Suzuki 2004). Dominantním purinovým alkaloidem těchto semen je totiž theobromin, který

zaujímá 2,7 % sušiny. Na průmyslové využití, především výrobu čokolády, se používají semena kakaovníku *Theobroma cacao* (Caballero et al. 2016).

3.1.2.4 Listy maté

Yerba Maté (*Ilex paraguariensis*), s českým názvem Cesmína paraguayská, je dvoudomý strom původně pocházející z lesů na východě Paraguaye. Dnes se kultivované formy pěstují i v horských oblastech Argentiny a Brazílie. Starší Listy a menší křehké větve se sklízí a používají pro přípravu čaji podobných nápojů, hojně konzumovaných v celé Jižní Americe. Příprava zahrnuje sušení při vysokých teplotách a hrubé mletí. Expedice většinou probíhá v čajových sáčcích po 1–2 g směsi (Caballero et al. 2016). Obsah kofeinu v mladých listech se pohybuje v rozmezí 0,8–0,9 %. Starší listy ho mají méně (Ashihara & Suzuki 2004).

3.1.2.5 Ořechy koly

Kolovník je rostlina pocházející ze západní Afriky, kde se nachází i její kultivační centra. Patří do čeledi *Malvaceae* a řadí se do rodiny kakaovníků (Caballero et al. 2016). Hospodářsky nejvýznamnějšími druhy jsou *Cola acuminata* a *Cola nitida*. Obě se kromě Afriky pěstují i ve Střední a Jižní americe. *Cola nitida* mívá zpravidla větší semena než *Cola acuminata* a nejspíše právě kvůli tomu je považována za hospodářsky významnější. Již na konci 19. století se začala z Afriky rapidně vyvážet do USA jako jedna z přísad populárního nápoje Coca-Cola. Ačkoli se v současné Coca-Cole nevyskytuje, je schválena jako potravinové aditivum, často jako zdroj přírodního aromatu a také ve farmaceutickém průmyslu pro výrobu léčiv na bázi methylxanthinů. Kolová semena jsou bohatým zdrojem kofeinu a theobrominu. Obsah kofeinu se pohybuje v rozmezí 1,5–2,5 % v závislosti na odrůdě a stupni posklizňového sušení (Burdock et al. 2009).

3.1.2.6 Ořechy guarany

Guarana je dřevnatá liána patřící do čeledi *Sapindaceae*, která nese latinský název *Paullinia cupana*. Pochází z oblasti Amazonie, především Brazílie, kde je také tradičně konzumována. Kolem 70 % sklizených semen se využívá pro výrobu energetických nápojů a limonád, z těch ostatních vzniká guaranový prášek, jako substrát pro kosmetický a farmaceutický průmysl. Posklizňové procesy zahrnují sušení a mletí, umožňující výrobu produktů s vysokým stimulačním účinkem. Obsah kofeinu v semenech bývá mnohonásobně vyšší než u kávy, čaje nebo maté. Udává se rozmezí 2,5–6 % (Schimpl et al. 2013). Theofyllin a theobromin jsou zde přítomny pouze v množství méně než 0,2 % (Ashihara & Suzuki 2004).

3.1.3 Biosyntéza kofeinu v rostlině

Biosyntéza kofeinu v rostlině probíhá ve dvou fázích. Cílem první fáze je vytvoření xanthosinu, tedy nukleosidu tvořeného xanthinem a ribózou. Substrátem pro tento proces je purinový nukleotid. V závislosti na jeho původu se rozlišují minimálně čtyři různé biochemické dráhy, kterými je konvertován až na finální xanthosin, z nichž nejdůležitější je syntéza z *de novo* inosin-5`-monofosfátu a syntéza z adeninu, jehož donorem je S-adenosyl-L-homocystein (SAH). Během syntézy z SAH je i inosin-5`-monofosfát přítomný

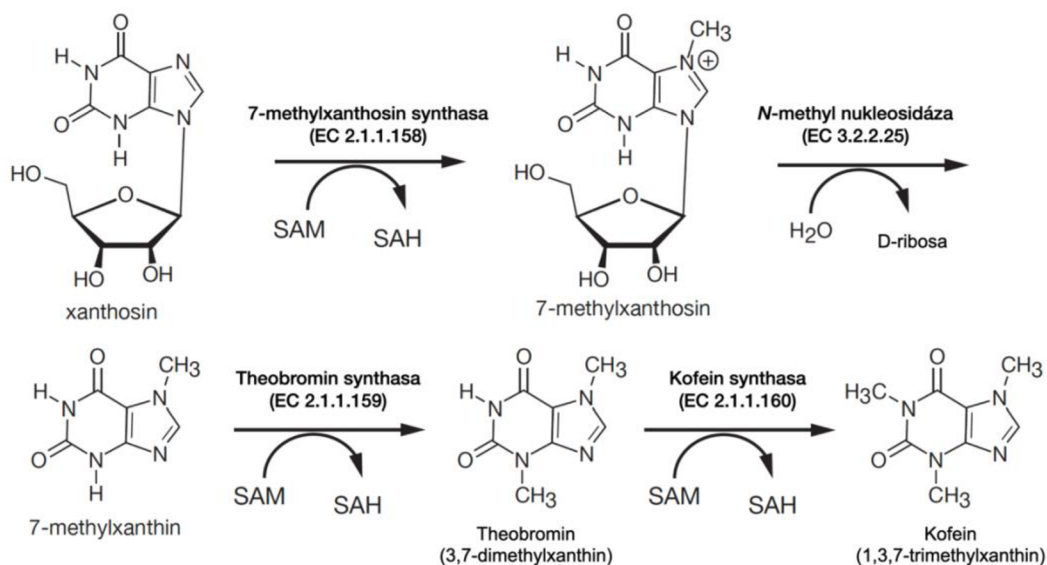
jako meziprodukt. Ve druhé fázi biosyntézy je xanthosin přeměněn v kofein (1,3,7-trimethylxanthin) katalytickou methylací purinového jádra. Donorem methylů je S-adenosyl-L-methionin (SAM) (Ashihara & Crozier 2001).

3.1.3.1 1.fáze biosyntézy

Nejčastějším substrátem 1. fáze je adenin vzniklý odštěpením D-ribózy z adenosinu. Tento adenosin se tvoří jako vedlejší produkt tzv. SAM cyklu (viz Příloha 1), který je klíčový také ve druhé fázi celé biosyntézy. Do SAM cyklu vstupuje SAM. Odštěpením CH_3 z atomu síry dochází k transformaci navázané aminokyseliny a vzniká SAH. Ten se následně hydrolyticky štěpí na homocystein a substrát adenosin, který se dále konvertuje na adenin, adenosin-5'-monofosfát, inosin-5'-monofosfát, xanthosin-5'-monofosfát a finální xanthosin. Meziprodukt inosin-5'-monofosfát se může tvořit i mimo tuto dráhu *de novo* a vstupovat sám jako výchozí substrát pro tvorbu xanthosinu. Nedávné studie ukazují, že exkluzivně v mladých listech čaje probíhá syntéza přímo z SAM, kdy alternativně místo konverze na SAH vzniká guanosin, ze kterého odštěpením ribózy vzniká xanthosin (Ashihara & Crozier 2001).

3.1.3.2 2. fáze biosyntézy

Principem druhé fáze je methylace xanthosinu s následným vznikem kofeinu (viz Obrázek 2). CH_3 skupiny nutné k jeho tvorbě jsou právě ty uvolněné jako vedlejší produkt v SAM cyklu při konverzi SAM na SAH. K první methylaci dochází za katalýzy 7-methylxanthosin synthasou (EC 2.1.1.158) za vzniku 7-methylxanthosinu. Následuje odštěpení D-ribosy, které katalyzuje N-methyl nukleosidáza (EC 3.2.2.25) se vznikem 7-methylxanthinu. Závěrem syntézy jsou dvě methylační reakce vedoucí k finálnímu produktu. První z nich je katalyzována theobromin synthasou (EC 2.1.1.159) na 3,7-dimethylxanthin (theobromin), druhá kofein synthasou (EC 2.1.1.160) na výsledný 1,3,7-trimethylxanthin (kofein) (Caballero et al. 2016).



Obrázek 2: 2. fáze biosyntézy kofeinu. Převzato od Caballero et al. (2016).

3.2 FARMAKOKINETIKA KOFEINU V LIDSKÉM ORGANISMU

3.2.1 Způsoby podání

Kofein se do organismu nejčastěji dostává orální cestou. Existují však případy, kdy dochází k cílenému podání intravenózně nebo rektálně (Alsabri et al. 2018). Intravenózně podaný citrát kofeinu v množství 60 mg pomáhá při léčbě akutních migrén (Baratloo et al. 2015). Injekce kofeinu s natrium-benzoátem zmírňuje bolesti hlavy u pacientů po operacích, při kterých byla provedena spinální anestezie (Ragab & Facharzt 2019). V některých zemích světa existují případy podání kofeinu rektálně v rámci tzv. kofeinového klystýru. U tohoto druhu klystýru se předpokládá lepší detoxikace tlustého střeva vlivem dialýzy toxinů z cév střevních stěn způsobené kofeinem. Zdravotní přínosy této metody nebyly vědecky prokázány (Teekachunhatean et al. 2013).

3.2.2 Absorpce

Orálně zkonsumovaný kofein se velmi rychle vstřebává v gastrointestinálním traktu a dostává se do krve. K největší absorpci dochází v tenkém střevě, v menší míře i v žaludku. Zde také kofein dráždí myenterické a submukózní nervy, čímž vyvolává žaludeční vyprazdňování (Magkos & Kavouras 2005).

Výzkum popsáný v publikaci od Fredholma (2011) prokázal u dospělých dobrovolníků mužského pohlaví maximální plazmatickou koncentraci (C_{\max}) 10 ± 1 mg/l při podání kofeinu orální cestou. Čas k dosažení této koncentrace (T_{\max}) byl $29,8 \pm 8,1$ min. Drugbank (2005) udává C_{\max} 6–10 mg/l po 30 minutách až 2 hodinách po orálním podání. Tento čas se může navýšit při současné konzumaci jídla. Způsob podání kofeinu pravděpodobně nemá žádný vliv na absolutní biologickou dostupnost. Při orálním i intravenózním podání se totiž absorpční křivky překrývaly. Metabolismus prvního průchodu v játrech po vstřebání gastrointestinálním traktem orálně zkonsumovaného kofeinu byl tedy minimální. Věk, pohlaví ani genetické predispozice nemají vliv na absorpci kofeinu (Fredholm 2011). Forma při orálním podání však vstřebatelnost ovlivňuje. K nejrychlejší absorpci dochází u kofeinových žvýkaček. Menší rychlostí se vstřebávají kofeinové tablety a nejpomaleji kofein z potravin a nápojů (Magkos & Kavouras 2005). Vstřebání kofeinu z kolových nápojů a čokolády je zpomaleno až o 1 hodinu oproti kofeinové kapsli, nižší je i výsledné C_{\max} (Fredholm 2011).

Teekachunhatean et al. (2013) ve své studii zjišťovali rozdíly ve vstřebávání kofeinu při orálním vs. rektálním podání. Zúčastněným byl podáván kávový nápoj s obsahem kofeinu $96,34 \pm 1,39$ mg/180 ml nebo roztok kávového klystýru s koncentrací $107,24 \pm 2,22$ mg/500 ml. Experiment sledoval hodnoty C_{\max} , T_{\max} a biologickou dostupnost. Pro orálně podaný kofein bylo zjištěno $C_{\max} = 2,47 \pm 0,39$ µg/ml; $T_{\max} = 0,44 \pm 0,11$ hod. Pro rektálně podaný kofein hodnoty $C_{\max} = 0,77 \pm 0,14$ µg/ml; $T_{\max} = 0,3 \pm 0,12$ hod. Výsledná plazmatická koncentrace kofeinu byla tedy při rektálním podání až 3,5krát nižší než při orální konzumaci. T_{\max} byl však také nižší. Biologický poločas eliminace se nelišil. Lee et al. (2015) ve svém experimentu zjišťovali C_{\max} kofeinu u mladých adolescentů při konzumaci energetických nápojů. C_{\max} pozitivně korelovala s množstvím kofeinu v nápoji, negativně však s tělesnou hmotností. Výsledky prokázaly vyšší pravděpodobnost intoxikace kofeinem z energetických nápojů u jedinců s nižší tělesnou hmotností, zejména ženského pohlaví.

3.2.3 Distribuce

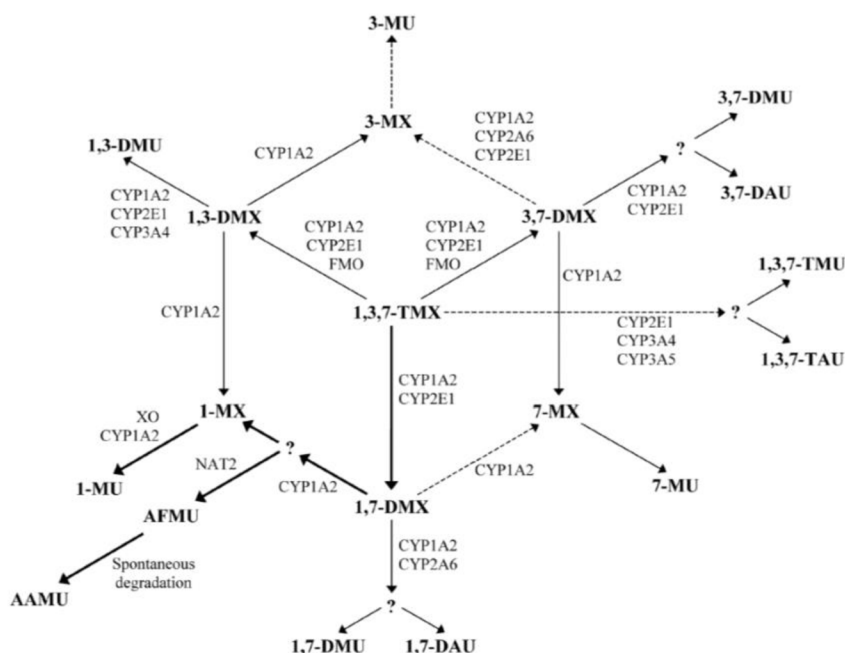
Díky parciálně hydrofilnímu i hydrofobnímu charakteru (dle hodnoty rozdělovacího koeficientu $\log P = 0,85$) kofein snadno prochází přes buněčné membrány (Alsabri et al. 2018). Dostává se do téměř všech tkání a tělních tekutin včetně mozkomíšního moku, žluče, spermatu nebo slin. K dlouhodobé tkáňové akumulaci kofeinu ani jeho metabolitů však nedochází (Fredholm 2011). Kofein je schopný proniknout i skrze hematoencefalickou bariéru. Během těhotenství prochází i skrze placentu do plodu a plodové vody a mléčnou žlázou do mateřského mléka (Nawrot et al. 2003).

Koncentrace kofeinu v extracelulární tekutině (ECT) periferních tkání lidského těla je pravděpodobně totožná s koncentrací v krevní plazmě, stejně tak se příliš neliší ani časový průběh exkrece. V některých tkáních se však koncentrace liší vzhledem k nižšímu obsahu albuminů v ECT oproti krevní plazmě a různému stupni vaznosti kofeinu na tyto proteiny v závislosti na pH a teplotě. Intracelulární koncentrace v různých tkáních byly prokazovány *in vivo* na zvířatech. Koncentrace v jednotlivých orgánech jako je mozek, srdce nebo plíce se od té plazmatické lišily pouze do 30–60 minut po podání. Následně se koncentrace stabilizovaly na stejnou hladinu jako v plazmě. Distribuční objem kofeinu v těle dosahuje 500–800 ml/kg pro dávky do 250 mg. Pravidelné pití silné kávy v nadměrném množství může tento objem zvyšovat (Magkos & Kavouras 2005). Drugbank (2005) uvádí distribuční objem 600 ml/kg pro dospělou populaci.

3.2.4 Biotransformace

Metabolismus kofeinu probíhá jaterních mikrozomech. Přestože bylo identifikováno více než 25 možných metabolitů, 95 % veškerého metabolismu zahrnuje demethylace kofeinu (1,3,7-trimethylxanthinu; 1,3,7-TMX) na 3 příbuzné dimethylxanthiny (DMX). Enzymy katalyzující tyto reakce jsou zejména CYP1A2 a CYP2E1, patřící do skupiny cytochromů P450 (CYP). Až z 80 % probíhá N3-demethylace na paraxanthin (1,7-dimethylxanthin; 1,7 DMX). Z 16 % vede ke vzniku theobrominu (3,7-dimethylxanthinu; 3,7-DMX) demethylací N1 nebo theofyllinu (1,3-dimethylxanthinu; 1,3-DMX) eliminací methylu na N7. V těchto dvou případech se do katalýzy zapojuje i flavin monooxygenáza (FMO). Méně než 5 % veškerého metabolismu zahrnuje přímou katalyzovanou konverzi kofeinu na trimethylmočovou kyselinu (1,3,7-TMU) a trimethyluracil (1,3,7-TAU) (Magkos & Kavouras 2005).

Paraxanthin, theobromin a theofyllin podléhají metabolismu 2. fáze. Hlavní metabolická dráha paraxanthinu vede k vytvoření 1-methylxanthinu (1-MX), případně 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracilu (AFMU), který podléhá spontánní degradaci na 5-acetyl-6-amino-3-methyluracil (AAMU). 1-methylxanthin je následně přeměněn na 1-methylmočovou kyselinu. Klíčové enzymy při těchto reakcích jsou N-acetyltransferáza (NAT2), xanthin oxidáza (XO) a CYP1A2 (Magkos & Kavouras 2005). *Obrázek 3* ukazuje majoritní i minoritní biochemické dráhy odbourávání kofeinu.



Obrázek 3: Biochemické dráhy biotransformace kofeinu v lidském organismu. Tučné, tenké a čárkované šipky reprezentují metabolické dráhy sestupně od primárních po méně časté. Převzato od Magkos a Kavouras (2005).

Studie ukazují, že po 10 hodinách od podání kofeinu dosahuje hlavní metabolit paraxanthin vyšší plazmatické koncentrace než samotný kofein. Při vyšších dávkách kofeinu tedy i paraxanthin přispívá svou biologickou aktivitou k farmakodynamice kofeinu (Alsabri et al. 2018).

3.2.4.1 Cytochrom CYP1A2

Enzym CYP1A2 je zodpovědný za téměř 90 % oxidativního metabolismu farmakologicky aktivních látek. Jeho aktivita je však variabilní napříč celou lidskou populací. Existují tedy značné rozdíly v rychlosti biotransformace kofeinu a dalších substancí mezi jednotlivými jedinci a populačními skupinami. Jedním z faktorů je pohlaví, kdy muži vykazují vyšší aktivitu CYP1A2 oproti ženám. Zvýšená aktivita byla také zaznamenána u kuřáků. Některé medikamenty, například perorální antikoncepce, inhibují aktivitu CYP1A2 (Salinero et al. 2017).

Významným faktorem je genetický polymorfismus. V případě CYP1A2 se jedná o jednonukleotidový polymorfismus. Referenční alelou je CYP1A2*1A se základní nukleotidovou sekvencí a normální aktivitou exprimovaného enzymu. Mezi alely se změnou v nukleotidovém řetězci, které jsou spojovány se sníženou aktivitou CYP1A2, patří CYP1A2*1C a CYP1A2*1K. Vysokou aktivitu naopak vykazuje exprese CYP1A2*1F (-163C>A; rs762551) (Tian et al. 2019). Proto jedinci s homozygotní sestavou CYP1A2*1F vykazují rychlejší degradaci kofeinu na paraxanthin. (Salinero et al. 2017). PharmVar (2007) uvádí také jako inhibiční variantu CYP1A2*7. U variant CYP1A2*3 a CYP1A2*4 dochází ke snížené expresi. U některých dalších variant byla prokázána snížená aktivita enzymu pouze *in vitro*.

3.2.5 Exkrece

Při eliminaci kofeinu se jedná o reakce 1. řádu (hodnota C_{max} koreluje s rychlostí exkrece). Hlavní finální metabolity kofeinu dospělého jedince jsou 1-methylxanthin, 1-methylmočová kyselina, 5-acetylamino-6-formylamino-3-methyluracil a 1,7-dimethylmočová kyselina, které se dostávají ven z těla močí (Alsabri et al. 2018). Nemetabolizovaný kofein se však může v moči nacházet také. Koncentrace kofeinu v moči je ovlivněna mnoha faktory, například genetickým polymorfismem biotransformačních enzymů, a tedy i rychlostí kofeinové degradace, množstvím podaného kofeinu nebo aktuální fyzickou zátěží. Možným faktorem je také pohlaví. Při jedné studii bylo analyzováno 7488 vzorků moči sportovců určených pro dopingové kontroly. U sportovkyň byl vyšší podíl vzorků s vysokou koncentrací kofeinu oproti sportovcům mužského pohlaví. Možným vysvětlením je relativní vyšší koncentrace kofeinu v mg/kg hmotnosti u žen při podání stejné dávky jako u mužů, což je způsobeno relativně nižší tělesnou hmotností u žen (Aguilar-Navarro et al.). Většina nezměněného kofeinu se však při průchodu ledvinami zpětně absorbují v tubulech, méně než 3 % je vyloučeno močí. Biologický poločas eliminace ($T_{1/2}$) je přibližně 4 hodiny, u kuřáků však může být kratší kvůli intenzivnější aktivitě CYP1A2 (Alsabri et al. 2018). Pomalejší $T_{1/2}$ se vyskytuje u těhotných žen, dětí, novorozenců a jedinců s onemocněním jater (Caballero et al. 2016). O'Callaghan et al. (2018) uvádí, že závislost $T_{1/2}$ na exogenních i endogenních faktorech je natolik značná, že se může pohybovat v rozmezí 2–10 hod, přičemž například užívání nikotinu může zvýšit metabolickou rychlost kofeinu až o 50 %.

Plazmatická clearance se pohybuje u dospělého jedince mezi 1–3 ml/kg/min pro dávky do 10 mg/kg. Vyšší dávky a nadměrné užívání kofeinu na pravidelné bázi snižuje clearance a zpomaluje $T_{1/2}$ kofeinu a jeho metabolitů. Naopak zvýšená clearance a kratší $T_{1/2}$ se vyskytuje u jedinců s vyšší aktivitou enzymu CYP1A2 (Magkos & Kavouras 2005).

3.3 HLAVNÍ MECHANISMY ÚČINKU KOFEINU NA BUNĚČNÉ ÚROVNI

Primárním místem vzniku farmakologických účinků kofeinu v lidském organismu je centrální nervový systém, kde působí jako stimulant. Díky své částečné lipofilitě totiž velmi snadno proniká do mozku skrze hematoencefalickou bariéru nejen membránovými přenašeči, ale také prostou difúzí (Nehlig et al. 1992).

Nejpozorovanějším účinkem je tedy celková psychostimulace, která se však i s dalšími možnými účinky může lišit na úrovni jedinců. Tato variabilita může být způsobena například genetickými faktory nebo adaptací na samotný kofein při dlouhodobé konzumaci. Psychostimulační účinky kofeinu zahrnují zvýšenou bdělost, nespavost, snížené vnímání únavy nebo také zvýšenou ostražitost a citlivost na vnější stimuly. Spekuluje se také o nootropních účincích spojených s lepší pamětí, nicméně, neuroprotektivní účinky spojené s prevencí Alzheimerovy a Parkinsonovy choroby byly pozorovány pouze *in vivo* na zvířatech (Stolerman & Lawrence 2015). Prokázaným účinkem kofeinu se stala jeho schopnost zesilovat nejen stimulační, ale také neurotoxický efekt některých jiných stimulačních drog, například metamfetaminu (Frau et al. 2013; Ferré 2016).

Doposud bylo popsáno několik mechanismů účinku kofeinu, primárně v centrálním a periferním nervovém systému. Mezi ty hlavní patří kompetitivní inhibice adenosinových receptorů a blokáce enzymu fosfodiesterázy vedoucí ke zvýšení cyklického 3',5'-adenosinmonofosfátu (cAMP). Mezi mechanismy vedoucí například ke zvýšení fyzické výkonnosti patří zvýšené uvolňování vápenatých kationtů z buněk sarkoplasmatického retikula v kosterních svalech (Spiller 1998). Známé mechanismy účinku popisuje **Tabulka 1**.

Tabulka 1: Mechanismy účinku kofeinu v lidském organismu. Převzato a upraveno dle Stolerma a Lawrence (2015).

Místo účinku	Typ interakce	Efektivní plazmatická koncentrace kofeinu (mmol/l) ^a
Adenosinové receptory A ₁ a A _{2A}	Antagonismus	0,01–0,1
GABA _A receptory ^b	Antagonismus	0,1–10
Glykogen fosforylázy	Inhibice	0,25–2 ^c
Na ⁺ /K ⁺ pumpy	Stimulace	0,1–10
Fosfodiesterázové izoenzymy	Inhibice	0,1–6 ^d
Fosfoinositidy	Inhibice metabolismu	0,5–5
Ryanodin senzitivní Ca ²⁺ kanály	Aktivace uvolňování Ca ²⁺	1–10

^aPlazmatické koncentrace kofeinu dosažené po konzumaci běžně dostupných kofeinových nápojů jsou odhadovány na nižší než 0,1 mmol/l
^bGABA = kyselina γ-aminomáselná (inhibiční neurotransmitter)
^cEfektivní koncentrace může značně klesnout v přítomnosti glukosy, existují rozdíly mezi enzymy v játrech a ve svalech
^dEfektivní koncentrace se mohou lišit v závislosti na isoformě enzymu

3.3.1 Antagonismus adenosinových receptorů A₁ a A_{2A}

Nejčastěji se projevující biologické účinky kofeinu v lidském organismu jsou způsobeny blokadou adenosinových receptorů A₁ a A_{2A}. Citlivost těchto receptorů na kofein je totiž vysoká již při nízkých plazmatických koncentracích kofeinu od 0,01 mmol/l, což odpovídá množství kofeinu spotřebovaném při vypití dvou šálků kávy (Stolerma & Lawrence 2015).

Doposud jsou známy celkem čtyři podtypy adenosinových receptorů: A₁, A_{2A}, A_{2B} a A₃. Všechny patří do skupiny receptorů spřažených s G proteinem, jsou tedy tvořeny sedmi podjednotkami a mají typickou aminoskupinu s glykosylačními místy na vnější části molekuly a karboxylovou skupinu s fosforylačním místem na intracelulárním konci. Adenosinové receptory se vyskytují na neuronech napříč celým tělem (Sheth et al. 2014), A₁ jsou však oproti ostatním mnohem více zastoupeny v mozkové kůře, hipokampu a mozečku. A_{2A} se nejvíce vyskytují ve striatu a čichovém bulbu (Sheth et al. 2014; Ballesteros-Yáñez et al. 2018).

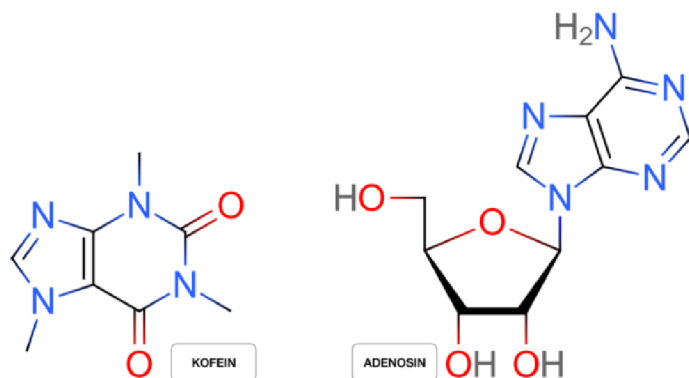
Nukleosid adenosin, agonista těchto receptorů, vzniká primárně hydrolýzou adenosinmonofosfátu a SAH v buňkách. V extracelulárním prostoru vzniká adenosin

defosforylací ATP, ADP nebo AMP. Interakcí s receptory se následně podílí na mnoha fyziologických dějích, které ovlivňují činnost nervové soustavy, kardiovaskulárního systému a také imunitního systému (Borea et al. 2018). V centrálním nervovém systému je zodpovědný za ochranu neuronů při oxidativním stresu nebo hypoxii a také funguje jako modulátor uvolňování neurotransmiterů. V rámci srdečně-cévního systému ovlivňuje kontrakci a dilataci cév a je schopný regulovat proliferaci T-lymfocytů a produkci cytokinů při imunitních reakcích (Sheth et al. 2014). Mezi další účinky patří bronchokonstrikce, blokáde diurézy, blokáde lipolýzy nebo blokáde insulinové a glukagonové sekrece. Jednotlivé účinky se však liší při interakci adenosinu s jednotlivými podtypy receptorů (Chen et al. 2013). Afinita jednotlivých receptorů k adenosinu se také liší, přičemž vyšší afinitu vykazuje adenosin k receptorům A₁ a A_{2A}, analogicky jako antagonist kofein ke stejným receptorům (Sheth et al. 2014). Je také známo, že v mozku A₁ a A₂ receptory tvoří heteromerní komplexy s dopaminovými receptory D₁ a D₂ (Ballesteros-Yáñez et al. 2018), čímž antagonisticky ovlivňují jejich aktivitu spojenou s pamětí, odměňováním, pozorností, spánkem nebo učením. Právě dopaminové receptory a množství a dostupnost dopaminu ve specifických částech mozku hraje klíčovou roli při vzniku Parkinsonovy choroby nebo schizofrenie (Bhatia et al. 2021).

Aktivace A₁ receptorů, nejvíce přítomných zejména na nervových zakončeních v mozku, blokuje uvolňování excitačních neurotransmiterů a inhibuje nervové signály. To se projevuje sedací, snížením reaktivity, antikonvulzivními účinky včetně snížení mozkové aktivity a relaxace svalů, snížením úzkostlivosti a v neposlední řadě sem patří i analgetické účinky (Ballesteros-Yáñez et al. 2018). Vše je zprostředkováno kaskádou mechanismů při současném spřažení s regulačními G_i/G_o proteiny jako mediátory těchto reakcí. Mezi tyto mechanismy patří inhibice adenyllyl cyklázy, aktivace ATP-senzitivních draselných kanálů, blokáde Ca²⁺ kanálů a celkové zvýšení koncentrace Ca²⁺ iontů uvnitř buněk (Chen et al. 2013). Receptory A_{2A} jsou oproti A₁ spřažené s G_s regulačními proteiny, a tudíž zvyšují aktivitu adenyllyl cyklázy, která produkuje cAMP. Kromě mozku se také uplatňují v rámci imunitního systému (Borea et al. 2018). V mozkové tkáni, kde jsou spřažené se specifickým G_s proteinem G_{olf}, regulují motorickou aktivitu, chování a v neposlední řadě i spánkový cyklus (Chen et al. 2013).

Kofein jako antagonist A₁ a A_{2A} receptorů vyvolává zpravidla opačné účinky, než které zajišťuje adenosin. Například blokáde A₁ způsobuje značnou diurézu a tachykardii. Účinky spojené s nespavostí jsou způsobeny antagonismem obou receptorových podtypů (Jacobson et al. 2020). Spekuluje se o tom, že většina kofeinem indukovaných účinků je specifická pro každý z receptorů, kdy neuroprotektivní účinky a zvýšená bdělost vyplývají z antagonismu A_{2A} podtypu (Elmenhorst et al. 2012; Stolerman & Lawrence 2015). Neuroprotektivní účinky při blokáde A_{2A} souvisí se sníženým uvolňováním glutamátu, snížením oxidativního stresu a také zvýšeným uvolňováním GABA. Diskutuje se také možný cerebroprotektivní účinek, především u starších lidí. Mezi negativní účinky vyvolané blokáde receptorů patří úzkost, gastroezofageální reflux a hypertenze. Blokáde A_{2A} receptorů ve striatu, kde tyto receptory tvoří dimery s dopaminergními receptory, dochází díky kofeinu ke zvýšení dostupnosti dopaminu (Jacobson et al. 2020). Z blokáde receptorů však vyplývá i zvýšené množství noradrenalinu (Szopa et al. 2017) nebo serotoninu ve specifických částech mozku (Nehlig et al. 1992). Při toxických dávkách kofeinu může vlivem blokáde A₁ docházet ke zvracení nebo arytmií (Jacobson et al. 2020).

Je známo, že dlouhodobé užívání kofeinu ve vyšších množstvích vede k adaptaci ve formě zvýšení počtu adenosinových receptorů. Tím dochází ke zvýšené toleranci a sníženému stimulačnímu účinku kofeinu u jedinců konzumujících kofein v nadměrném množství (Spiller 1998). Lazarus et al. (2017) navíc poukazují na to, že kofeinové metabolity paraxanthin a theobromin mají vyšší afinitu k A_1 a A_{2A} receptorům než kofein, a tudíž rychlost eliminace samotného kofeinu nemá vliv na kompetitivně inhibiční účinky u adenosinových receptorů. Podobnost struktury kofeinu a adenosinu je znázorněna na *Obrázku 4*.



Obrázek 4: Struktura kofeinu a adenosinu. Převzato a upraveno dle "Chemical structure of Caffeine and Adenosine" (2001).

3.3.2 Inhibice fosfodiesteráz a zvýšení cAMP

Fosfodiesterázy jsou enzymy, které reagují s kofeinem při jeho plazmatických koncentracích vyšších než 0,1 mmol/l (Stolerman & Lawrence 2015). Fosfodiesterázy patří do třídy hydroláz a doposud je známo celkem 11 podtypů, které tvoří dohromady 50 isoform rozlišených na principu různé reakční a substrátové specifity. Tyto enzymy se nachází ve všech buňkách organismu, zastoupení jednotlivých isoform se však liší. Substráty těchto enzymů jsou cyklické nukleotidy, jako je například cAMP nebo cyklický guanosinmonofosfát (cGMP), které fungují v buňkách jako tzv. druzí poslové receptorových signálů a jsou zodpovědné za mnoho mechanismů uvnitř buňky. Fosfodiesterázy tyto molekuly hydrolýzou degradují, a tudíž regulují jejich koncentraci v intracelulárním prostoru. Substrátem pro některé isoformy fosfodiesteráz mohou být kromě cyklických nukleotidů i Ca^{2+} kationty, též plnící funkci druhých poslů (Boswell-Smith et al. 2006).

Druzí poslové se v buňkách uplatňují po interakci agonisty s určitým receptorem na cytoplazmatické membráně buňky, nejčastěji se jedná o receptory spřažené s G-proteinem. K prvnímu signálu dochází při navázání ligandu na receptor, čímž se změní jeho konformace a díky tomu dojde k produkci druhých poslů. Ti poté difundují dále do buňky, kde interagují s cílovými proteiny, čímž zajistí požadovanou biologickou aktivitu. Těmito proteiny jsou často enzymy, které mohou díky navázání druhého posla měnit svou katalytickou aktivitu. Molekuly cAMP jsou v takovém případě syntetizovány enzymem adenylyl cyklázou, který se nachází v cytoplazmatické membráně buňky (Newton et al. 2016). Jako substrát pro syntézu cAMP využívá adenylyl cykláza ATP (Chen et al. 2012).

U receptorů spřažených s G-proteinem je aktivita tohoto enzymu regulována právě G-proteinovou podjednotkou, která buď aktivuje nebo inhibuje adenylyl cyklázu, v závislosti

na tom, zda se jedná o G_s (aktivující) nebo G_i (inhibující) protein spřažený s receptorem. Důsledkem je tedy zvýšení či snížení koncentrace cAMP v buňce (Newton et al. 2016). V rámci sympatoadrenálního systému se jedná často o β adrenoreceptory, které při interakci s adrenalinem aktivují G_s protein, jehož navázání na adenylyl cyklázu stimuluje syntézu cAMP. Aby mohlo dojít k požadovaným změnám v buňce, musí molekuly cAMP aktivovat cílové efekторы, z nichž aktuálně nejlépe porozuměný je enzym cAMP-dependentní proteinkináza (Proteinkináza A, PKA). Tento enzym je schopný fosforylovat další enzymy, díky kterým se docílí požadovaného účinku (Sassone-Corsi 2012).

Fosfodiesterázy katalyzují konverzi cAMP na AMP, čímž snižují intracelulární koncentraci cAMP a tudíž i jeho biologickou aktivitu. Kofein blokuje fosfodiesteráz znemožňuje tuto konverzi, čímž dochází ke zvýšení koncentrace cAMP, a díky tomu kofein nepřímo ovlivňuje metabolismus buňky, který je závislý na produkci a množství cAMP v buňce. Jedním z důsledků jsou tedy účinky podobné zvýšené aktivitě sympatického nervového systému, jako je zvýšený krevní tlak a srdeční frekvence, zvýšená hodnota bazálního metabolismu nebo zvýšené množství volných mastných kyselin v krevní plazmě (Acheson et al. 2004). Za určité děje je zodpovědná PKA, která například indukuje inhibici syntézy glykogenu a stimuluje jeho odbourání. PKA také fosforyluje acetylkoenzym A karboxylázu, čímž blokuje syntézu lipidů (Sassone-Corsi 2012).

Dalším důsledkem blokace fosfodiesteráz je stimulace lipolýzy skrze aktivaci hormon-senzitivních lipáz prostřednictvím cAMP. Mezi hormony, které tuto aktivaci signalizují patří právě adrenalin jako liganda β -adrenoreceptoru. Kofein tedy nepřímo zvyšuje oxidaci lipidů v přítomnosti lipolytických hormonů, které svou interakcí s receptorem vyvolají syntézu cAMP (Acheson et al. 2004).

3.3.3 Mobilizace intracelulárního Ca^{2+}

Tento efekt byl pozorován při plazmatické koncentraci kofeinu alespoň 1 mmol/l. Při takovém množství je kofein schopen prodloužit trvání aktivní periody kontrakce kosterních svalů skrze vylučování intracelulárních zásob Ca^{2+} (Nehlig et al. 1992). Místem interakce kofeinu jsou tzv. ryanodinové receptory (RyR) plnící funkci Ca^{2+} kanálů na membráně endoplazmatického retikula, které jsou zodpovědné za vylučování Ca^{2+} do cytoplazmy. Dodnes byly identifikovány 3 izoformy ryanodinových receptorů, z nichž RyR1 se hojně vyskytuje na membráně sarkoplazmatického retikula v buňkách kosterních svalů a RyR2 v buňkách myokardu. RyR3 se nachází hlavně v centrálním nervovém systému, na tuto isoformu byl však prokázán účinek kofeinu pouze *in vitro* (Faudone et al. 2021).

Přestože existuje mnoho molekul, které mohou indukovat otevření RyR kanálů, jejich hlavním a nejčastějším ligandem je samotné Ca^{2+} . Je potvrzeno, že pokud v buňkách svalu dochází při membránové depolarizaci k otevření iontových kanálů pro přísun extracelulárních Ca^{2+} dovnitř buňky, dochází k tzv. Ca^{2+} -indukovanému Ca^{2+} uvolňování. Při tomto procesu Ca^{2+} ionty z extracelulárního prostředí interagují s vazebným místem na RyR a způsobí uvolňování totožných iontů ze sarkoplazmatického retikula v buňce. RyR tedy zesiluje původní signál. Podobným způsobem, při zvyšující se koncentraci Ca^{2+} v buňce, může docházet k opačnému mechanismu a uzavření RyR kanálů při vazbě Ca^{2+} na jiné specifické vazebné místo. Tento mechanismus se nejvíce uplatňuje u RyR2 v srdci. U RyR1 se spekuluje o tom, že

otvírání těchto kanálů nemusí být zcela závislé pouze na Ca^{2+} indukci, ale na přímé vazbě RyR1 na některé iontové kanály v cytoplazmatické membráně (Van Petegem 2012).

Kofein je schopný interagovat s RyR1 i RyR2. Důsledkem je zvýšení intracelulární koncentrace Ca^{2+} a tudíž zvýšení myofibrilární senzitivity, déle trvající svalová kontrakce, vyšší síla, vyšší reaktivita a také nižší rychlost relaxační fáze svalu. K těmto účinkům dochází při relativně vysokých plazmatických koncentracích kofeinu, ty však běžně neodpovídají konzumovanému množství. Poslední *in vitro* studie však ukazují, že i běžně konzumované dávky mohou mít přímý vliv na sílu a reakční rychlost svalových vláken (Domaszewski et al. 2021).

Chirasani et al. (2021) ve své studii poukazuje na fakt, že vazba kofeinu na RyR1 probíhá na specifickém alosterickém vazebném místě, jehož hlavní podstata a fyziologický ligand nebyly doposud objasněny. Ve studii bylo s pomocí kryoelektronové mikroskopie prokázáno, že zvýšení intracelulárního Ca^{2+} vlivem této interakce je zcela nezávislé na indukci Ca^{2+} jako hlavního ligandu, nicméně, v přítomnosti Ca^{2+} dochází k zesílení účinků vyplývajících z vazby mezi kofeinem a jeho alosterickým místem v molekule RyR1.

3.4 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V NERVOVÉM A ENDOKRYNNÍM SYSTÉMU

Účinky kofeinu se v organismu nejvíce realizují na úrovni nervového a endokrinního systému. Mezi tyto patří například psychostimulační, prokonvulsivní nebo analgetické účinky (Stolerman & Lawrence 2015). Některé z nich jsou uskutečňovány hormonálně, například zvýšením některých katecholaminů, nejvíce dopaminu a noradrenalinu (Szopa et al. 2017). V rámci hypotalamo-hypofyzárního systému se poté jedná o stimulaci sekrece adrenokortikotropinu a kortizolu, což vyplývá ze schopnosti kofeinu mj. zvyšovat koncentraci cAMP v buňce vlivem blokace fosfodiesteráz a adenosinových receptorů (Lovallo et al. 1996; Stolerman & Lawrence 2015).

3.4.1 Psychostimulační účinky

Psychostimulační účinky kofeinu byly prokázány již při běžných, obvyklých dávkách kofeinu u lidí konzumujících nápoje obsahující kofein. Jedná se především o zvýšení vigily při současném snížení únavy, zvýšení koncentrace a schopnosti vykonávat lépe úkony vyžadující déle trvající a intenzivní pozornost. Bylo prokázáno, že tyto účinky jsou nejzřetelnější, pokud je bdělost u jedince před podáním kofeinu snížena. U skupiny lidí senzitivnější na účinky kofeinu byly při vyšších množstvích pozorovány negativní efekty, jako jsou zvýšená úzkostlivost nebo zhoršení spánku (Smith 2002).

Stimulační účinky kofeinu pocházejí nejen z jeho schopnosti blokovat adenosinové receptory A_1 a A_{2A} , ale také z interakce s GABA_A receptory, které produkují inhibiční neurotransmitter GABA. Z blokace A_1 také vyplývá zvýšené množství excitačního neurotransmiteru glutamátu, též se podílejícím na stimulaci (Bauer & Sander 2019). Nejvíce jsou však stimulační účinky kofeinu podmíněny jeho schopností interagovat s dopaminergním systémem skrze blokaci adenosinových receptorů (Cauli & Morelli 2005; Ferré 2016).

Dopamin je neurotransmitter patřící mezi katecholaminy, který skrze interakci s dopaminovými receptory reguluje například motorické funkce, motivaci, kognici, paměť a učení, impulsivnost, pozornost, spánek, sexuální chování, líbivé pocity nebo také pocity spojené s odměnou. V současné době jsou receptory rozlišeny podle jejich mechanismu a typu účinku na D₁, D₂, D₃, D₄ a D₅, přičemž největší zastoupení mají D₁ (Mishra et al. 2018).

Psychostimulační účinky kofeinu vyplývají především z antagonismu A_{2A} receptorů, které převážně ve striatu tvoří heteromery s dopaminergními receptory D₂ (tzv. A_{2A}-D₂ heteromery). Poslední studie však ukazují i vliv antagonismu A₁ v heteromerním spojení s dopaminovými receptory D₁ (Ferré et al. 2018). Vazba agonisty adenosinu na vazebné místo A_{2A} v heteromerním komplexu A_{2A}-D₂ za normálních okolností snižuje afinitu dopaminu k D₂, čímž dochází ke snížení dopaminergních účinků (Cauli & Morelli 2005). V případě antagonismu však kofein neinteraguje pouze s vazebným místem adenosinu, ale také se specifickým alosterickým místem na homomeru A_{2A} (Ferré et al. 2018). Důsledkem je tedy snížená afinita adenosinu k receptoru, čímž dojde k antagonistickému efektu, kdy je dopaminu umožněna vazba na D₂ vazebné místo. Toto zvýšení afinity dopaminu k receptoru je spojeno s jeho stimulačními účinky (Garrett & Holtzman 1994).

3.4.1.1 Ovlivnění nálady a psychické kondice

Diskutabilní napříč mnoha studii i z konce 20. století je schopnost kofeinu zvyšovat tendence k úzkostem. Přestože mnoho jedinců poukazuje na anxiogenní efekt kofeinu, byl vědecky prokázán pouze při konzumaci dávky 300 mg a vyšší, což je mnohonásobně vyšší dávka, než kterou obsahuje běžně konzumovaný nápoj obsahující kofein (Smith 2002). Existuje však i studie (Green & Suls 1996), která prokázala anxiogenní účinky i při dávce 125 mg. Schopnost kofeinu zvyšovat úzkost je tedy u některých jedinců vysoce pravděpodobná (Smith 2002). Vysoké dávky kofeinu jsou zodpovědné za zvýšené vylučování stresových hormonů jako je adrenalin, noradrenalin nebo kortizol, což souvisí nejen s anxiogenními účinky, ale také schopností kofeinu vyvolávat panické ataky. Nízké dávky kofeinu a vliv na psychiku jsou však diskutabilní (Kasimay Cakir et al. 2017).

Od roku 2018 byl vliv kofeinu na úzkostlivost zkoumán mj. na hlodavcích a akvariálních rybách (Rosa et al. 2018; Schulz 2018; Mudgal et al. 2020). Rosa et al. (2018) prokázali anxiogenní účinky u Dania pruhovaného (*Danio rerio*) na základě zvýšených hodnot kortizolu při určitých dávkách kofeinu. Schulz (2018) prováděl studii na krysách, u kterých prokázali anxiogenní účinky pouze u skupiny, která byla vystavena hladovění po dobu 24 hodin a následně kofeinu v množství 30 mg/kg. Jedinci, kteří nebyli vystaveni hladovění, vykazovali po podání stejného množství kofeinu opačné, tedy anxiolytické účinky a zvýšení pohybové aktivity. Příčina tohoto rozdílu nebyla prokázána, spekuluje se však o možné interakci výživové deprivace a zesíleného stimulačního efektu u kofeinu. Ve studii od Kasimay Cakir et al. (2017), taktéž prováděné na krysách, byl zjišťován vliv nízkých dávek kofeinu při akutních a dlouhodobých stresových situacích. Ukázalo se, že nízké dávky kofeinu mají při stresových podmínkách a probíhajících úzkostech anxiolytický vliv. Navíc je zde také prokázána schopnost nízkých dávek kofeinu redukovat oxidační účinky způsobené psychologickým stresem, jako jsou zvýšené superoxidové radikály v mozkové tkáni, infiltrace neutrofilů, zvýšená koncentrace oxidu dusnatého nebo zvýšená peroxidace lipidů.

3.4.1.2 Ovlivnění spánku

Existuje mnoho vědeckých důkazů o tom, že kofein může svým stimulačním účinkem snižovat ospalost, což je spojeno i s narušením běžného spánkového režimu jako takového. Již na konci minulého století byl ve výzkumech prokázán fakt, že kofein zvyšuje spánkovou latenci (Smith 2002). Jako spánková latence se označuje doba nutná pro příchod první fáze spánku po zavření očí, tedy doba nutná pro přechod z bdělosti do spánku (Hunqs 2012), která se běžně u člověka pohybuje mezi 10–20 minutami (Thomas & Anderson 2013).

Kofein snižuje celkovou délku trvání spánkové periody a zvyšuje spánkovou latenci nejen před začátkem spánku, ale také ve bdělých fázích během spánku, především v první polovině. Přestože byly tyto účinky vědecky prokázány, existují velké rozdíly na úrovni jedinců (Smith 2002). V některých studiích se totiž ukázalo, že kofein v množství 200 mg podaný brzy ráno ovlivňuje spánkovou aktivitu a elektroencefalogram (EEG) následné noci (Landolt et al. 1995), naopak jiné studie prokázaly, že u některých jedinců neměl na spánek vliv ani kofein pozřený těsně před spaním, indikující jasný vliv různé rychlosti metabolismu kofeinu mezi jedinci (Levy & Zylber-Katz 1983).

Spánkové deprivace kofeinu vyplývají z jeho stimulačních efektů skrze blokaci A_1 a A_{2A} receptorů. Je tedy jasné, že kofein sice může vykazovat účinky zlepšující výkonnost, spánková deprivace též způsobená kofeinem však výkonnost v následujících dnech může naopak zhoršovat. Klíčovými faktory ovlivňující interakci kofeinu se spánkem jsou doba podání, tedy jak dlouho před spánkem je dávka pozřena, a $T_{1/2}$, který se může pohybovat mezi 2–10 hodinami a je silně variabilní mezi jedinci. Oba parametry mohou být strategicky využity k zamezení spánkové deprivace v noci při zachování stimulačních účinků a zvýšené výkonnosti během dne (O'Callaghan et al. 2018). Kofein přítomný ve dvojitěm espressu vypitém 16 hodin před nástupem spánku sice již vyvolává změny ve spánkovém EEG, celkový efekt a intenzita změn ve spánkovém cyklu však závisí na věku, pohlaví, tělesné hmotnosti, genetických faktorech a dalších vlivech, které ještě nebyly dostatečně prozkoumány (Clark & Landolt 2017).

3.4.1.3 Ovlivnění paměti

Vliv kofeinu na zlepšení paměti je v literatuře často diskutován (Smith 2002). Doposud nebyl nikde prokázán obecný účinek běžně konzumovaných dávek kofeinu na jakýkoliv typ paměti, existuje však důkaz o tom, že může zvyšovat reakční dobu (Zhang & Madan 2021). Navíc, studie od Sherman et al. (2016) ukazuje, že kofein může u mladých dospělých v brzkých ranních hodinách zlepšovat explicitní dlouhodobou paměť, během jiných denních dob však k žádnému efektu na tento typ ani jiný typ paměti nedocházelo.

3.4.2 Analgetické účinky kofeinu

Kofein vykazuje v určité míře analgetické účinky, které jsou spojené s jeho schopností blokovat adenosinové receptory (Fredholm 2011). Konkrétně se jedná o receptory A_1 , které jsou při interakci s agonistou adenosinem zodpovědné za antinocicepční účinky, tedy účinky zeslabující proces vnímání bolesti (Sawynok 2013). Vnímání bolesti je zprostředkováno pomocí nemyelizovaných nervových zakončení s tzv. nociceptory, tedy receptory pro bolest.

Pokud jsou nociceptory stimulovány, signál bolesti se šíří z periferie přes aferentní senzická nervová vlákna až do centrálního nervového systému. Nociceptory se liší v závislosti na tom, který typ aferentního vlákna v periférii zakončují. Myelizovaná nervová vlákna (A δ -vlákna), vedoucí signál rychleji (20 m/s), obsahují A δ -fiber nociceptory, které reagují převážně na mechanické podněty. Tenčí, nemyelizovaná vlákna (C-vlákna), vedoucí signál pomaleji (2 m/s), naopak zakončují C-fiber nociceptory, reagující na teplotní, mechanické a chemické podněty (Kopf & B. Patel 2010).

Adenosinové receptory A₁ se hojně vyskytují na pomalejších C-vláknech a pouze v malém množství i na A δ -vláknech. V míše jsou A₁ koncentrovány v periferní oblasti zadního rohu míšního. Díky své přítomnosti na těchto nervových drahách mohou A₁ receptory při interakci s adenosinem regulovat signály z nociceptorů (Sawynok 2013).

Kofein vykazuje stejné účinky při blokaci A₁ jak v centrálním, tak v periferním nervovém systému. Tyto mechanismy doposud představují pouze možné vysvětlení analgetických účinků kofeinu, i přesto je však díky tomu přidáván do některých léčiv jako tzv. adjuvancium, tedy jako přídatná látka zlepšující účinky příslušného léčiva (Baratloo et al. 2016). Adjuvantní efekt kofeinu u známých analgetik byl prokázán ve studii od Derry et al. (2014), při které byl porovnáván účinek analgetik jako je ibuprofen, paracetamol nebo aspirin. V přítomnosti kofeinu jako adjuvancia v množství 100–130 mg na dávku léčiva byl při akutní bolesti docílen vyšší efekt než u léčiva bez kofeinu. Adjuvantního efektu kofeinu se dnes také využívá při léčbě akutních bolestí hlavy a migrén. V České republice se jedná například o přípravek Migralgin, obsahující 50 mg kofeinu spolu s 250 mg kyseliny acetylsalicylové a 250 mg paracetamolu v jedné tabletě (Státní ústav pro kontrolu léčiv 2021). Baratloo et al. (2015) ve své studii prokazovali účinky intravenózně podávaného kofein-citrátu jako možnost léčby akutní migrény. Při infuzním podání již 60 mg kofein-citrátu bylo docíleno značného terapeutického účinku.

3.4.3 Prokonvulsivní účinky kofeinu

Prokonvulsivními účinky se rozumí schopnost způsobovat v organismu záchvaty (Medical Dictionary 2009), které se projevují nekontrolovanou elektrickou aktivitou mezi mozgovými neurony. Následkem jsou často abnormality svalového tonu, kdy dochází buď k záškubům nebo ztuhlosti svalů a také důsledky projevující se na úrovni chování, vjemů a stavů vědomí. Pokud jsou tyto záchvaty opakované, je diagnostikována epilepsie, existuje však mnoho druhů akutních záchvatů, způsobených například léky, či chronických záchvatů (Johns Hopkins Medicine 2021).

Bauer & Sander (2019) ve své studii spekulují o škodlivosti kofeinu u lidí trpících epilepsií, přičemž u zvířat byla prokázána jak zvýšená, tak snížená náchylnost k těmto záchvatům v závislosti na dávce a způsobu podání. Mechanismus tohoto účinku je nejspíše spjat opět s blokací adenosinových receptorů A₁ a A_{2A}. U jedné dávky o relativně vysokém množství kofeinu je vyšší pravděpodobnost zvýšené náchylnosti k epileptickému záchvatu než při opakovaném podání více dávek s nižším obsahem kofeinu. To pravděpodobně souvisí s rozvojem tolerance na kofein samotný právě při dlouhodobém užívání. Vše je podloženo pouze studiemi na zvířatech, které vykazují odlišnosti ve farmakokinetice a farmakodynamice kofeinu oproti lidem. Ve studii na krysách od Jailani et al. (2020) byl prokázán

prokonvulsivní účinek jak při jedné dávce, tak při dlouhodobém vystavení kofeinu o nízkém množství 50–80 mg/kg. Ahmed a Fazeelath (2017) ve své studii na krysách porovnávali účinky prokonvulsivních látek ciprofloxacin nebo ofloxacin. Nízké dávky obou látek v kombinaci s kofeinem vykazovaly vyšší prokonvulsivní efekt.

3.4.4 Neuroprotektivní účinky kofeinu

Neuroprotektivní účinky kofeinu byly prokázány na zvířatech, u kterých byl zkoumán vliv kofeinu na neurodegenerativní Parkinsonovu a Alzheimerovu chorobu. U lidí je tento efekt podporován řadou epidemiologických studií (Stolerman & Lawrence 2015). Neuroprotektivita je definována jako exogenní nebo endogenní mechanismus vedoucí k ochraně neuronů centrálního nervového systému před smrtí, přičemž jak apoptóza, tak nekróza těchto buněk může být často následkem neurotoxických či traumatických vlivů, které vedou k tzv. neurodegeneraci (Green & Colado 2015). Doposud byl prokázán vliv kofeinu na patofyziologii Alzheimerovy choroby, Amyotrofické laterální sklerózy, Huntingtonovy choroby, Machado-Josephovy nemoci a Parkinsonovy choroby (Kolahdouzan & Hamadeh 2017).

Na hlodavcích byl pozorován neuroprotektivní efekt vyvolaný blokací adenosinových receptorů. Při dlouhodobém podávání kofeinu u chronické sklerózy dochází blokací A_1 adaptivně ke zvýšení počtu těchto receptorů, což vede ke snížení prozánětlivých cytokinů, včetně tumor nekrotizujícího faktoru α (TNF- α). Protizánětlivé účinky u neuronů vyplývají rovněž z blokace A_{2A} . Kofein navíc do značné míry působí jako antioxidant, který dokáže zabránit peroxidaci lipidů v membránách a snižuje také množství kyslíkových radikálů (Kolahdouzan & Hamadeh 2017).

Kofein dle posledních studií vykazuje velký potenciál pro léčbu některých neurodegenerativních onemocnění. V 50–70 % případů se však jedná o demenci způsobenou Alzheimerovou chorobou, která způsobuje postupnou ztrátu paměti a kognitivních schopností, a na kterou současná farmakoterapie není dostačující. Dlouhodobá konzumace kofeinu z běžně dostupných nápojů sice vykazuje benefity spojené s prevencí Alzheimerovy choroby, nejsou však dostatečně vědecky objasněné a je tedy nutný širší výzkum v této problematice (Londzin et al. 2021). Navíc, genetická epidemiologická studie od Larsson et al. (2017) protektivní efekt kofeinu dokonce vyvrací a diskutuje o možné spojitosti vysoké konzumace kofeinu se zvýšenou pravděpodobností vzniku Alzheimerovy choroby u lidí se specifickými genetickými predispozicemi. Druhé nejčastější neurodegenerativní onemocnění je Parkinsonova choroba, která je způsobena primárně smrtí dopaminergních neuronů v oblasti substantia nigra (černé substance) ve středním mozku. U postižených jedinců je charakteristická například klidovým třesem a posturální nestabilitou (Dauer & Przedborski 2003). Podobně jako u Alzheimerovy choroby, dlouhodobá konzumace kofeinu u zdravých jedinců snižuje pravděpodobnost nástupu a případně i zpomalení vývoje motorických symptomů Parkinsonovy choroby. Další studie jsou však nutné k objasnění mechanismu účinku a stanovení dávek kofeinu nutných pro tento protektivní efekt (Hong et al. 2020).

3.5 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V KARDIOVASKULÁRNÍM SYSTÉMU

Adenosinové receptory A_1 , A_{2A} , A_{2B} i A_3 se ve velké míře podílejí na regulaci kardiovaskulárního systému. Změny koncentrace agonisty adenosinu tedy ovlivňují jak činnost srdce, tak dění na úrovni periferních cév, přičemž u srdce reguluje kontraktilitu myokardu, srdeční frekvenci a také tonus koronárních cév (Headrick et al. 2013). V periferních cévách se jedná hlavně o lokálně podmíněnou vazokonstrikci nebo vazodilataci vedoucí ke specifickým účinkům (Stolerman & Lawrence 2015). Antagonista kofein tedy může ovlivňovat činnost myokardu a dilataci cév interakcí s A_1 a A_{2A} . Nepřímo se však na těchto změnách podílí i skrze signály v centrální a periferní nervové soustavě, které vedou například ke zvýšenému vyplavování adrenalinu a noradrenalinu (Spiller 1998).

3.5.1 Vliv kofeinu na krevní tlak

Bylo prokázáno, že kofein v množství 80–300 mg vyvolává zvýšení krevního tlaku (TK) již po 30 minutách po konzumaci. K vrcholné změně dochází po cca 60–90 minutách, kdy v případě C_{max} kofeinu dochází ke zvýšení systolického TK v průměru o 3–8 mmHg a diastolického TK v průměru o 4–6 mmHg (De Giuseppe et al. 2019). Grant et al. (2018) uvádí na základě dřívějších studií zvýšení systolického TK o 3–14 mmHg a diastolického o 4–13 mmHg po podání 200–250 mg kofeinu. Opět však existují rozdíly mezi jedinci v závislosti na mnoha faktorech, stejně tak i u odeznění účinku a návratu TK na původní hodnoty, k čemuž v průměru dochází po 2–4 hodinách (De Giuseppe et al. 2019).

Zvýšení krevního tlaku vyplývá z vazokonstrikce, a tedy i zvýšené rezistence periferních cév, která je indukována signály z adenosinových receptorů vlivem kofeinu. Agonista adenosin působí jako fyziologický vazodilatátor, kofein však antagonizací A_1 a A_{2A} vyvolává opačné účinky. Mezi tyto účinky patří například sekrece adrenokortikotropinu a kortizolu a aktivace sympatického nervového systému včetně zvýšeného vyplavování adrenalinu a noradrenalinu (Nurminen et al. 1999). Dochází také ke zvýšení množství angiotensinu II, který působí vasokonstrikčně a též stimuluje vyplavování katecholaminů v periferní části sympatického nervového systému (Daniels et al. 1998).

Mnoho studií bylo prováděno za účelem objasnění škodlivosti konzumace kofeinu u lidí s genetickou predispozicí pro hypertenzi a u lidí, kteří již hypertenzi trpí. U této skupiny byly ve srovnání normotenzními jedinci po podání kofeinu naměřeny vyšší hodnoty jak systolického, tak diastolického TK nebo pouze systolického TK samotného. Navíc, u těchto jedinců tento efekt setrval déle než u skupiny s normotenzí (Turnbull et al. 2017). Většina studií však vyvrací tvrzení, že by konzumace kofeinu vedla u zdravých lidí k rozvoji hypertenze (Corti et al. 2002; Turnbull et al. 2017).

3.5.2 Vliv kofeinu na srdeční frekvenci

Mnoho studií se shoduje na tom, že po konzumaci dávky kofeinu odpovídající množství v běžně konzumovaném nápoji dochází ke snížení srdeční frekvence (Grant et al. 2018). Kofein podaný intravenózně v dávce 3–5 mg/kg též způsobuje patrné snížení srdeční frekvence (Notarius & Floras 2012). Tento efekt vyplývá z akutně zvýšeného krevního tlaku vlivem

kofeinu, díky čemuž dochází k dráždění arteriálních baroreceptorů, které slouží k akutní regulaci krevního tlaku v krevním řečišti. Následný baroreflex vede k potlačení sympatické aktivity, vazodilataci a snížení srdeční frekvence. (Corti et al. 2002).

Hojně je také diskutován vliv kofeinu na variabilitu srdeční frekvence (HRV) (Grant et al. 2018). HRV představuje kolísání časových intervalů mezi jednotlivými srdečními tepy, přičemž snížení, ztráta nebo zvýšení této variability mohou být patologické a znamenat specifická onemocnění. HRV totiž za normálních okolností znamená adaptabilitu srdečně-cévního systému na vlivy endogenní, například psychické a vlivy prostředí. Určitá variabilita je tedy fyziologická a je zprostředkovávána přechody mezi sympatickým a parasympatickým nervovým systémem (Shaffer & Ginsberg 2017). Studie naznačují, že kofein může mít různý efekt na HRV v závislosti na tom, zda se jedná o zdravého jedince, jedince s diabetem 1. typu nebo pacienta s chronickou srdeční vadou. Rozdíly jsou také pozorovány při různých dávkách kofeinu, metodě výzkumu a dalších okolnostech (Koenig et al. 2013). Ve studii od Richardson et al. (2004) byla pozorována tendence vyšší srdeční frekvence v rámci HRV u pacientů s diabetem 1. typu, a tedy i schopnost kofeinu pozitivně ovlivnit HRV při diabetické neuropatii. U zdravých jedinců nebyl zaznamenán žádný vliv kofeinu na HRV (Richardson et al. 2004). Navíc, pokud u jedince před podáním kofeinu převažuje aktivita parasympatického nervového systému, což běžně představuje klidový stav, je vliv kofeinu na HRV zřetelný, zatímco při převaze sympatického nervového systému, například při sportu, je efekt minimální. Existují však studie, které zaznamenaly přesný opak. Vzhledem k tomu, že existují velké rozdíly napříč studiemi o účinku kofeinu na HRV, není možné zcela objasnit tento efekt a je tedy nutno provést více specifických studií (Koenig et al. 2013).

V souvislosti s HRV je také spekulován negativní vliv kofeinu na rozvoj některých arytmií, jako jsou například bradykardie, tachykardie, ventrikulární fibrilace nebo flutter síní. Tento efekt byl však vyvrácen mnoha studiemi (Turnbull et al. 2017; Voskoboinik et al. 2018). Při konzumaci kofeinu v množství 300 mg/den byl dokonce zaznamenán i protektivní účinek kofeinu vůči arytmií (Voskoboinik et al. 2018). Negativní efekt nebyl zaznamenán ani při vyšších dávkách (600 mg/den) (Turnbull et al. 2017). Ve studii od Abdelfattah et al. (2018) byla vyloučena spojitost kofeinu i s rozvojem atriální fibrilace.

3.6 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V RESPIRAČNÍM SYSTÉMU

Kofein v respiračním systému působí bronchodilatačně a podílí se na zvýšení respirace. Oba efekty vyplývají ze sympatického charakteru kofeinových účinků vlivem antagonismu adenosinových receptorů A_1 a A_{2A} , podílet se však mohou i další mechanismy účinku, včetně blokace fosfodiesteráz. Podobný efekt vykazují i ostatní methylxanthiny (Fredholm 2011). Například theofyllin působí relaxačně také na hladké svalstvo průdušnice (Spiller 1998) a díky své schopnosti tlumit obstrukci, hyperreaktivitu a zanětlivost dýchacích cest se používá při léčbě astmatu (Fredholm 2011). Kofein navíc svým respiračně-stimulačním účinkem přispívá jako léčivo idiopatických apnoí u předčasně narozených novorozenců (Shivakumar et al. 2017).

3.6.1 Vliv kofeinu na dýchací cesty

Bylo prokázáno, že kofein zvyšuje ventilaci a dechovou frekvenci jak u zdravých lidí, tak například i u pacientů s chronickou obstrukční plicní nemocí. Příčinou je dilatace průdušek

způsobená antagonismem kofeinu na adenosinových receptorech A_1 a A_{2A} . Přesný mechanismus a kaskáda reakcí vedoucí k tomuto efektu nebyly zcela objasněny, agonista adenosin však vazbou s těmito receptory vyvolává opačný efekt, tedy bronchokonstrikci. Při vyšším množství kofeinu v organismu, které dostačuje na inhibici fosfodiesteráz, dochází též k bronchodilataci vlivem zvýšeného cAMP, který se nepřímo podílí na kontrakci a relaxaci hladkého svalstva (Welsh et al. 2010).

Bronchodilatačního účinku kofeinu se využívá při léčbě apnoí u předčasně narozených novorozenců (Shivakumar et al. 2017). Předčasně narozené děti jsou totiž náchylné k apnoickým pauzám, jejichž pravděpodobnost roste se snižujícím se gestačním věkem, tedy obdobím stráveným v děloze (Bruschettini et al. 2021). Tyto apnoické pauzy jsou způsobené nezralostí centrálního nervového systému a kontrolních mechanismů dýchání u předčasně narozených novorozenců a jsou charakterizovány dechovou pauzou po dobu 20 sekund a více. Důsledkem je desaturace kyslíku a pokles srdeční frekvence až na 2/3 výchozí hodnoty (bradykardie) (Zhao et al. 2011). Doprovodným projevem apnoických pauz bývají bledost nebo cyanóza (Eichenwald et al. 2016). Delší apnoické pauzy mohou vést ke špatnému vývoji nervového systému a dalším patogenezi (Bruschettini et al. 2021). Přestože bronchodilatační účinky vykazuje více methylxanthinů, nejčastěji se předepisuje kofein-citrát, který má vysokou účinnost a snášenlivost. Dávka pro léčbu novorozence se pohybuje v rozmezí 5–10 mg/kg hmotnosti na den, což je mnohem více než při konzumaci kofeinu z nápojů v pozdějších fázích života, jedná se však o množství v rámci terapeutického indexu (Philip et al. 2018).

Mnoho studií potvrdilo i příznivý vliv kofeinu u pacientů s astmatem. Nízké dávky kofeinu dokážou zlepšit funkci plic po dobu alespoň 4 hodiny po podání (Welsh et al. 2010). V souvislosti s epidemií Covid-19 se navíc spekuluje o možné schopnosti kofeinu blokovat vstup viru SARS-CoV-2 do buněk hostitele a znemožňovat replikaci viru skrze inhibici 3-chymotrypsin proteázy. Přestože tento efekt nebyl potvrzen, byl prokázán bronchodilatační a imunomodulační účinek a pravděpodobně je kofein schopný do určité míry bránit virové transkripci v buňce (Romero-Martínez et al. 2021).

3.7 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V GASTROINTESTINÁLNÍM SYSTÉMU A JÁTRECH

Kofein svými účinky zasahuje gastrointestinální trakt na několika úrovních. V jícnu způsobuje uvolnění dolního svěrače, v žaludku stimuluje sekreci žaludeční šťávy a při vyšších dávkách nebo u specifických predispozic byl zaznamenán i efekt zvýšené motility střev (Stolerman & Lawrence 2015). Existuje však spousta znatelných efektů v gastrointestinálním traktu, které jsou spojeny s pitím kávy, jako jsou například kontrakce žlučníku. V takových případech není za projevy těchto účinků zodpovědný kofein, ale jiné látky v kávě. Charakter těchto účinků se odvíjí také od zpracování kávových zrn, pH nebo například osmolality (Boekema et al. 1999).

3.7.1 Vliv kofeinu na sekreci žaludeční šťávy

Kofein v kávě a její další složky vyvolávají zvýšenou sekreci žaludeční šťávy (Spiller 1998). Ve studii od Liszt et al. (2017) se zkoumalo do jaké míry přímo kofein ovlivňuje

sekreci žaludeční šťávy. Kofein je totiž hořký a schopný interagovat s receptory pro hořkou chuť (TAS2R), které se nachází primárně v dutině ústní, ale také v dalších místech gastrointestinálního traktu, včetně žaludku. Kofein je schopný aktivovat 5 z 25 TAS2R. Přítomnost kofeinu v dutině ústní a aktivace receptorů zapříčiňuje opožděnou sekreci žaludeční šťávy. To je nejspíše způsobeno právě hořkou chutí, která vyvolává averzivní signál vedoucí k inhibici sekrece žaludeční šťávy. Jiná situace však nastává v případě kofeinové kapsle, u které dochází k uvolňování kofeinu až v žaludku. Zde totiž dochází k opačnému efektu, tedy zvýšené sekreci žaludeční šťávy, pravděpodobně díky interakci kofeinu s receptorem TAS2R43, díky čemuž je sekretována HCl z parietálních buněk žaludku. Nevylučuje se však ani možná spojitost s antagonismem adenosinových receptorů nebo s inhibicí fosfodiesteráz. Výsledkem je tedy fakt, že forma podání kofeinu má značný vliv na průběh změn souvisejících se sekrecí žaludeční šťávy.

3.7.2 Vliv kofeinu na uvolnění dolního svěrače jícnu

Kofein způsobuje do jisté míry uvolnění dolního svěrače jícnu (Stolerman & Lawrence 2015). Ve studii od Lohsiriwat et al. (2006) se ukázalo, že po 10 minutách po konzumaci kofeinu v množství 3,5 mg/kg docházelo u účastníků k poklesu tlaku dolního esofageálního sfinkteru. Rychlost peristaltiky jícnu však zůstala stejná. Přestože přesný mechanismus účinku není znám, souvisí nejspíše s neurohumorálním řízením. Vyloučena však byla souvislost se zvýšeným množstvím gastrinu vlivem kávy, ten totiž vyvolává v jícnu opačný efekt.

Uvolnění jícnového svěrače spolu se zvýšenou sekrecí žaludeční šťávy přispívá refluxu žaludečního obsahu zpět do jícnu, což způsobuje pálení žáhy. Ve studiích se ukázalo, že v populaci dochází nejčastěji k refluxům po pití kávy. U kávy bez kofeinu se sice tento účinek objevuje v menší míře, úplně však nevymizí, což dokazuje možný vliv dalších látek přítomných v kávě. Přesný mechanismus vzniku pálení žáhy vlivem kofeinu a kávy nebyl zcela objasněn (Boekema et al. 1999).

3.7.3 Možná stimulace střevní motility a léčba pooperačního ileu kofeinem

V metaanalýze od Gkegkes et al. (2020) je spekulován možný účinek kofeinu na pooperační ileus. Pooperační ileus představuje zástavu peristaltiky střev v důsledku chirurgického zásahu do břišní dutiny. Může tedy znamenat hromadění tráveniny a plynů a může se projevit i zvracením a střevními křečemi. Přestože je ve většině případů ileus samovyléčitelný, znamená delší hospitalizaci pacienta po samotném zákroku a je tedy snaha obnovu motility střev urychlit v rámci šetření léčebných nákladů. Do metaanalýzy byly zahrnuty 4 studie. Bylo prokázáno, že podávání kávy pacientům po břišním chirurgickém zákroku zkracovalo obnovu střevní motility a dobu nástupu první stolice. Taktéž se zkrátila i doba pro zpětnou toleranci běžné pevné stravy u pacienta.

Otázkou však zůstává, zda je za tento efekt zodpovědný kofein nebo jiná složka kávy. Ve studii od Dulskas et al. (2015) též zkoumající vliv kávy na pooperační ileus, bylo dosaženo kratší doby do prvního vyprazdňování po konzumaci kávy bez kofeinu oproti kávě s kofeinem, která neměla vliv na dobu trvání ileu. Mnoho jiných studií však dosáhlo lepších výsledků v případech, kdy byla podána káva s kofeinem.

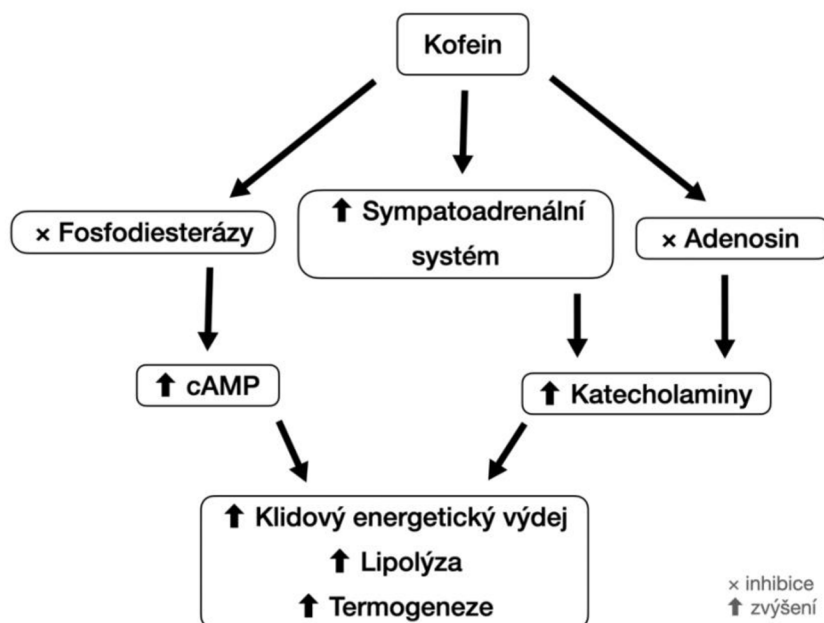
V souvislosti s vlivem kávy na intestinální motilitu je také diskutována příčina všeobecně známého laxativního účinku u zdravých jedinců. Za tento efekt je pravděpodobně zodpovědná biochemická aktivita některých složek kávy. Přestože kofein prozatím nebyl zcela vyloučen jako možná příčina stimulace vyprazdňování tlustého střeva, existují pravděpodobnější varianty, jako jsou například melanoidiny nebo kyselina chlorogenová v kávě. Vyloučeny jsou však fyzikálně-chemické vlastnosti kávy, jako kyselost nebo osmolalita. Kyselejší konzumované substance, například ovocné šťávy nebo pivo, totiž nevykazují laxativní účinky (Dulskas et al. 2015).

3.7.4 Hepatoprotektivní účinky kofeinu

Bylo prokázáno, že kofein snižuje plazmatické koncentrace některých jaterních enzymů, jako jsou alanin-aminotransferáza (ALT), aspartát-aminotransferáza (AST) a gamaglutamyl-transferáza (GGT), které slouží jako markery poškození jater (Ruhl & Everhart 2005). Na základě těchto parametrů byl zkoumán i vliv kofeinu na poškození jater vlivem stravy s vysokým obsahem tuku, tzv. steatózy jater (nealkoholického ztučnění jater) ve studii od Helal et al. (2018). Steatóza jater se projevuje akumulací tuku v játrech, která nejsou schopna tento tuk metabolizovat. V játrech také dochází k oxidačnímu stresu a v důsledku může dojít i k cirhóze, tedy nekrotizaci hepatocytů. Kofein se ukázal jako schopný snížit v krevní plazmě koncentrace ALT, AST a bilirubinu a zvýšit hladiny albuminu. Navíc, kofein svými metabolickými účinky stimuluje lipolýzu a beta-oxidaci mastných kyselin, čímž snižuje intrahepatální obsah lipidů (Helal et al. 2018).

3.8 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V ENERGETICKÉM METABOLISMU

Kofein indukuje zvýšenou excitabilitu sympatoadrenálního systému, což se projevuje změnami v energetickém metabolismu napříč celým organismem (Harpaz et al. 2017). Bylo prokázáno, že kofein vyvolává zvýšenou termogenezi, sekreci inzulínu, oxidaci tuků a zvyšuje klidový energetický výdej. Ukázalo se, že 6 šálků kávy zkonsumovaných během 12 hodin je schopno zvýšit denní energetický výdej o 100 kcal (van Schaik et al. 2021). Obecné mechanismy, kterými kofein ovlivňuje energetický metabolismus, jsou znázorněny na *Obrázku 5*.



Obrázek 5: Hlavní mechanismy účinku kofeinu na energetický metabolismus. Dlouhé šipky směrem dolů vyjadřují implikaci jednotlivých účinků. Znaky před každým účinkem vyjadřují inhibici nebo zvýšení v důsledku účinku předchozího. Převzato a upraveno dle Harpaz et al. (2017).

3.8.1 Vliv kofeinu na stimulaci chemické termogeneze

Existuje mnoho důkazů o tom, že kofein zvyšuje termogenezi, všechny mechanismy vedoucí k tomuto efektu však nejsou objasněné (van Schaik et al. 2021). U savců probíhá chemická termogeneze v hnědé tukové tkáni skrze sympatický signál, jehož místem vzniku je hypotalamus, který reaguje na pokles teploty. Tento signál vede k uvolnění noradrenalinu v buňkách hnědé a bílé tukové tkáně, kde se také váže na adrenergní receptory. V hnědém tuku tak dojde k expresi termogenních genů, zatímco v bílém tuku dochází ke stimulaci lipolýzy (Nguyen et al. 2011). V experimentech na obézních hlodavcích bylo zjištěno, že antagonismus A_1 receptoru kofeinem v centrálním nervovém systému vyvolával chemickou termogenezi prostřednictvím hnědé tukové tkáně, což vedlo ke zvýšené spotřebě kyslíku a následně ke snížení tělesné hmotnosti. Kofein působí i na hnědé adipocyty u lidí, pravděpodobně skrze orexinergní neurony v hypotalamu a antagonismem adenosinových receptorů (van Schaik et al. 2021).

3.8.2 Vliv kofeinu na stimulaci lipolýzy

Kofein stimuluje oxidaci tuků v bílé tukové tkáni (Harpaz et al. 2017). Pravděpodobně k tomu dochází skrze zvýšené množství katecholaminů vlivem antagonismu adenosinových receptorů A_1 a A_{2A} , čemuž nasvědčují i výsledky některých studií, při kterých bylo pozorováno zvýšené množství volných mastných kyselin v krevní plazmě a zvýšené vylučování katecholaminů močí po podání kofeinu. Není však vyloučeno, že se na mobilizaci tuků podílí i blokace fosfodiesteráz a tím zvýšené cAMP, které nepřímo aktivuje hormon-senzitivní lipázy (Acheson et al. 2004). Množství kofeinu nutné k inhibici fosfodiesteráz však běžně neodpovídá konzumovanému množství v nápojích a potravinách s kofeinem (Stolerman & Lawrence 2015).

Přesto se zdá, že se kofein podílí na metabolismu tuků nejen skrze sympatoadrenální systém (Acheson et al. 2004).

Existují důkazy o tom, že je intenzita mobilizace tukové tkáně vlivem kofeinu závislá na tělesné hmotnosti jedince. Obézní jedinci totiž vykazují farmakokinetické odlišnosti v metabolismu kofeinu, například vyšším vylučováním dimethylxanthinů jako meziproductů metabolismu kofeinu močí oproti štíhlým jedincům. Některé studie uvádějí, že u obézních lidí dochází v klidovém stavu ke snížené citlivosti na podněty vedoucí k lipolýze, pravděpodobně vlivem snížené rychlosti nástupu efektivních koncentrací kofeinu ve tkáních. Výsledkem je tedy i opožděný vzestup volných mastných kyselin v plazmě (Harpaz et al. 2017).

3.8.3 Vliv kofeinu na glukózovou toleranci a insulinovou senzitivitu

Kontroverzním tématem ve vědecké sféře se stal vliv kofeinu na glukózovou toleranci, insulinovou senzitivitu, a tedy i na rozvoj diabetu 2. typu. Studie totiž poskytují důkazy jak pro příznivý, tak pro značně negativní vliv pití kofeinových nápojů na insulinovou rezistenci a diabetes 2. typu (Stolerman & Lawrence 2015).

Nejméně 17 studií prokázalo negativní účinek kofeinu na průběh glykemické křivky. Ve všech případech se jednalo o účinky 200–350 mg naráz podaného kofeinu (2–3 šálky kávy). Glykemie byla opakovaně měřena po dobu několika hodin. U dospělých nediabetiků se studie shodují na tom, že při hyperglykémii vyvolané určitým množstvím glukózy bylo po podání kofeinu zapotřebí většího množství inzulínu k přesunu glukózy z krve do tkání než v případě bez kofeinu. Kofein tedy u těchto jedinců způsobil přechodnou sníženou citlivost na insulin, tedy akutní zvýšení insulinové rezistence. U diabetiků byl pozorován stejný efekt, avšak navíc doprovázen i zvýšenou hyperglykemickou odpovědí po příjmu stejného množství glukózy. Mechanismus tohoto efektu doposud nebyl potvrzen, spekuluje se však o přímém vlivu blokace adenosinových receptorů A_1 a A_{2A} , vzhledem k tomu, že u zvířat byl prokázán vztah adenosinu a insulinové regulace glukózy v krvi. Jako druhý mechanismus se jeví zvýšená sekrece adrenalinu a kortizolu, které inhibují sekreci inzulínu a zvyšují hladinu glukózy v krvi (Lane 2011).

Některé epidemiologické studie se shodují na tom, že pití 3–4 šálků kávy denně přispívá k nižšímu riziku propuknutí diabetu 2. typu přibližně o 25 %. Tyto studie však nerozlišují, zda se jedná o kávu s kofeinem či bez (Reis et al. 2019). Navíc, studie od Pereira et al. (2006) prokázala, že pití kávy bez kofeinu může mít vyšší efekt v prevenci diabetu 2. typu než pití kávy s kofeinem u žen po menopauze. Rovněž dalších 18 studií prokázalo protektivní efekt vůči diabetu 2. typu bez ohledu na věk, diagnózy a pohlaví i u kávy a čaje s kofeinem (Huxley 2009).

Na základě doposud provedených studií lze konstatovat, že pozitivní či negativní vliv kofeinu na insulinovou senzitivitu a rozvoj diabetu 2. typu se nejspíše odvíjí od toho, zda se jedná o akutní či chronické pití kávy (Stolerman & Lawrence 2015). Z tohoto důvodu je však nutný v tomto směru další výzkum a důkazy, zda je opravdu kofein jako jedna z mnoha biologicky aktivních látek v kávě zodpovědný za účinky spojené s protekcí vůči diabetu 2. typu (Lane 2011).

3.8.4 Vliv kofeinu na krevní cholesterol

Některé epidemiologické studie a studie na hlodavcích zaznamenaly vyšší hladiny cholesterolu v séru po podání kofeinu (Stolerman & Lawrence 2015). V novějších vědeckých studiích je diskutován možný vliv kofeinu na zvýšení lipoproteinového cholesterolu v krvi a také potenciální vliv kofeinu na aterogenezi skrze oxidaci low-density lipoproteinu (LDL) v krvi (Cai et al. 2012; Portella et al. 2013).

V metaanalýze od Cai et al. (2012) bylo zjištěno, že pití kávy, zejména nefiltrované, přispívá ke zvýšení LDL vázaného cholesterolu a celkových triglyceridů v krvi. Zda se jedná o účinek kofeinu, nebylo nijak prokázáno. Studie v metaanalýze, ve kterých byl porovnáván tento efekt s kávou bez kofeinu však nezaznamenaly žádný vliv kávy bez kofeinu na krevní cholesterol oproti kávě s kofeinem. Díky tomu je kofein jako příčina tohoto efektu stále nevylučitelná.

Studie od Portella et al. (2013) pojednává o ateroprotektivním účinku guarany, jejíž složky, především fenolové sloučeniny s antioxidačním účinkem, snižují náchylnost LDL lipoproteinů k oxidačním změnám. Kofein byl jako jeden možných původců tohoto účinku vyloučen.

3.9 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU VE VYLUČOVACÍM SYSTÉMU

Kofein svými účinky do značné míry ovlivňuje vylučovací systém. Zvýšením průtoku krve a filtrační rychlosti v ledvinách působí kofein jako diuretikum. Metabolit theofyllin navíc tento efekt navyšuje, ze všech methylxanthinů má totiž diuretický účinek největší. Stejně tak se theofyllin podílí s kofeinem na zvýšeném vyplavování reninu (Spiller 1998).

3.9.1 Diuretický a natriuretický efekt kofeinu

Kofein způsobuje zvýšení produkce moči a natriurézu. To je způsobeno jeho schopností zrychlovat glomerulární filtraci skrze antagonismus adenosinových receptorů (Marx et al. 2016).

Agonista adenosin moduluje fyziologii ledvin vazbou na A_1 receptory, čímž dochází k vazokonstrikci aferentních arteriol v glomerulech ledvinových nefronů. Výsledkem je zpomalení glomerulární filtrace. Skrze A_1 adenosin také stimuluje reabsorpci Na^+ iontů v proximálním tubulu. Kofein vyvolává zcela opačný účinek než adenosin. Antagonismem A_1 zabraňuje vazokonstrikci aferentní arteriol, čímž dochází ke zvýšení rychlosti průtoku krve v glomerulech a rychlejší filtraci. V proximálním tubulu inhibuje reabsorpci Na^+ . Výsledkem je tedy zvýšená diuréza a natriuréza, která může být při požití 400 mg kofeinu až 1,5krát zvýšená (Marx et al. 2016).

Vlivem kofeinu dochází i ke ztrátám Ca^{2+} , což narušuje minerální homeostázu a zvyšuje hladinu parathormonu, hlavně u jedinců s nízkým příjmem Ca^{2+} (Marx et al. 2016). Nicméně i přes zvýšené vylučování vápníku je konzumace kofeinu spojována s nižším výskytem ledvinových kamenů (Ferraro et al. 2014). Kofein také přispívá ke zvýšenému vylučování K^+ . Při konzumaci extrémního množství kofeinu může dojít i k akutní hypokalémii (Han et al. 2021).

3.9.2 Vliv kofeinu na sekreci reninu

Renin je enzym tvořený v ledvinách a podílí se na homeostáze solí a krevního tlaku v organismu skrze renin-angiotensin-aldosteronový systém (Schweda et al. 2007). Zvýšená sekrece reninu po podání kofeinu je přisuzována opět blokaci A_1 receptorů v ledvinách, endogenní adenosin totiž fyziologicky blokuje uvolňování reninu v reakci na různé podněty. Navíc, sekrece reninu je umocněna i stimulací sympatoadrenálního systému, též vyplývající z účinků kofeinu (Tofovic et al. 1999).

3.10 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V POHYBOVÉM APARÁTU

Účinky kofeinu na úrovni pohybového aparátu částečně vyplývají z jeho stimulační schopnosti. U kosterních svalů kofein zvyšuje kontraktilitu a výdrž. U kostí je v souvislosti s kalciiří spekulován možný rozvoj osteoporózy vlivem kofeinu (Stolerman & Lawrence 2015). Hojně jsou diskutovány také ergogenní účinky kofeinu, tedy účinky spojené se zvýšením fyzické výkonnosti, čehož je dodnes využíváno ve volnočasovém i vrcholovém sportu (Graham 2001).

3.10.1 Vliv kofeinu na svalovou kontraktilitu a ergogenní efekt

Kofein zvyšuje svalovou kontraktilitu. Bylo totiž prokázáno, že maximální vědomá kontrakce byla po požití kofeinu vyšší než bez něj. Tato schopnost zvýšit efektivně excitabilitu motorických jednotek nejspíše vyplývá z centrálního antagonismu adenosinových receptorů. Endogenní adenosin na úrovni motorické oblasti mozkové kůry potlačuje uvolňování neurotransmiterů a snižuje rychlost spouštění reakcí. Kofein působí na motorické centrum opačným efektem a zvyšuje tedy excitabilitu motoneuronů (Kalmar & Cafarelli 1999) a vyplavování excitačních neurotransmiterů, jako je acetylcholin a dopamin (Grgic et al. 2019).

Kofein zvyšuje vytrvalost svalů, a to jak při krátkodobém, tak při vysoce intenzivním a dlouhodobém výkonu. Přestože se nabízí mnoho variant pro vysvětlení tohoto efektu, jako zvýšený metabolismus lipidů a zvýšená hladina volných mastných kyselin jako zdroj energie, většina z nich, včetně těchto, byla výzkumy vyloučena. Vyloučen však nebyl analgetický efekt a již zmíněná zvýšená kontraktilita svalů (Warren et al. 2010). Stimulace sympatické aktivity, zvýšení cAMP a při vyšších dávkách i aktivace ryanodinových receptorů v kosterních svalech určitě přispívá k ergogenním účinkům kofeinu (Clark et al. 2019). Již při dávce kofeinu 3 mg/kg hmotnosti se projevuje znatelný ergogenní efekt, ideální je dávka 3–9 mg/kg hmotnosti (Graham 2001).

Pro maximální dynamickou sílu při jednom opakování studie prokázaly vyšší sílu horní části těla po požití kofeinu ve srovnání s placebem. Tyto výzkumy však zahrnovaly malý počet jedinců ve vzorku, což může vysvětlovat to, proč nebyl stejný efekt pozorován i u svalových skupin dolní části těla, které jsou větší. Existují také důkazy, že kofein vede k vyšší produkci testosteronu a kortizolu po silovém tréninku, tento efekt je však zanedbatelný z hlediska dlouhodobé adaptace na svalovou zátěž. Svalová vytrvalost v jiných studiích byla též hodnocena jako vyšší po podání kofeinu (Grgic et al. 2019).

3.10.2 Vliv kofeinu na kostní hmotu

Vysoká konzumace kofeinu je často diskutována jako rizikový faktor pro osteoporózu a osteoporotické zlomeniny v souvislosti s úbytkem minerálů, především Ca^{2+} iontů, z organismu (Hegarty et al. 2000; Li et al. 2015). Neexistuje však žádný soubor konzistentních důkazů pro tento účinek (Cooper et al. 1992). Heaney (2002) poukazuje na fakt, že většina studií, která prokázala rizikovost kofeinu ve vztahu k osteoporóze byla prováděna na populacích, které konzumovaly podstatně menší množství vápníku, než je optimální příjem. Navíc, neexistují žádné důkazy o tom, že by kofein ovlivňoval kostní denzitu u jedinců, kteří vápníku konzumují dostatek.

3.11 FARMAKODYNAMIKA KOFEINU V REPRODUKČNÍM SYSTÉMU A TĚHOTENSTVÍ

V souvislosti s reprodukčním systémem se diskutuje možný účinek kofeinu měnit hladiny pohlavních hormonů. *In vitro* byl také pozorován vliv kofeinu na zrání oocytů a kapacitanci spermií (Stolerman & Lawrence 2015). Na hlodavcích byl prokázán negativní vliv kofeinu na vývoj embrya při těhotenství (Qian et al. 2020).

3.11.1 Vliv kofeinu na pohlavní hormony a SHBG

Ve studii od Kotsopoulos et al. (2009) byl zkoumán vliv kofeinu a kávy na hladiny estrogenů a pohlavní hormony vázajícího globulinu (SHBG) u žen před menopauzou a po menopauze. Zároveň byl vyhodnocován i možný protektivní účinek kofeinu před malignitami, které jsou spojovány s vyššími hladinami estrogenů. Kofein vyvolával snížení hodnot estrogenů a zvýšení hodnot progesteronu u žen před menopauzou, u žen po menopauze nikoli. U obou skupin však bylo zaznamenáno zvýšení hladiny SHBG, též naznačující možný protektivní účinek před zhoubným bujením, především u žen po menopauze se zvýšeným rizikem rakoviny prsu. Ve studii od Pihan-Le Bars et al. (2017) je snížené riziko nízké hladiny SHBG vlivem kofeinu spojeno i s nižším rizikem rozvoje diabetu 2. typu.

V publikaci od Frey et al. (2018) byl zaznamenán pozitivní vliv kávy, nikoli však jiných kofeinových nápojů, na hladiny SHBG u mužů. Káva neměla žádný vliv na hladiny androgenů ani estrogenů. Je tedy možné, že zvýšená hladina SHBG souvisí jak s kofeinem, tak s jinými látkami v kávě. Přestože mechanismus tohoto účinku není potvrzený, existuje možná spojitost mezi zvýšenou hladinou SHBG a hepatoprotektivním účinkem kofeinu, vzhledem k tomu, že je SHBG syntetizován v játrech.

3.11.2 Komplikace při těhotenství spojené s konzumací kofeinu

Kofein se dle mnoha studií jeví jako možný zdroj komplikací při těhotenství. Na hlodavcích bylo zjištěno narušení transportu, vývoje a implantace embrya a funkce placenty při ingesci kofeinu během specifických fází těhotenství. Podobné důsledky jsou však zaznamenány i u epidemiologických studií u lidí (Qian et al. 2020).

U lidí tento efekt pravděpodobně souvisí s nízkou rychlostí metabolismu kofeinu při těhotenství, nejvíce u konečné fáze, kdy je $T_{1/2}$ kofeinu přibližně 15 hodin. Kofein navíc snadno proniká skrze placentu a může se hromadit u vejcovodů nebo děložní dutiny. V rámci

epidemiologických studií se ukázalo, že byl tento efekt příčinou nízké porodní hmotnosti novorozence, intrauterinní růstové retardace nebo spontánního potratu (Qian et al. 2020). Negativní účinek kofeinu při těhotenství je potvrzen i v publikaci od James (2021), kde je na podkladě mnoha studií doporučeno těhotným ženám se kofeinu během těhotenství zcela vyhýbat. Je zde také navržena možná spojitost mezi maternálním příjmem kofeinu a dětskou nadváhou po narození.

3.11.3 Účinky kofeinu na gonády a gametocyty

Kofein je inhibitor zrání oocytů, je tedy schopný udržovat kvalitu oocytů po delší dobu zpomalením některých intracelulárních mechanismů. Tento efekt byl však pozorován pouze *in vitro* na myších (Zhang et al. 2017).

Prokázán byl také účinek kofeinu v kombinaci s melatoninem při kryokonzervaci spermií. Konzervace spermií mrazením má negativní vliv na jejich strukturní i funkční vlastnosti, včetně kinetiky a mitochondriální aktivity. Po přidavku kofeinu a melatoninu byla po rozmrazení zaznamenána vyšší celková kvalita spermií, zvýšená progresivní motilita a zvýšená mitochondriální aktivita spermií (Pariz et al. 2019).

Ve studii od Umezu et al. (2021) byl prokázán vliv kofeinu na aglutinaci spermií u býků. Kofein indukoval zvýšenou motilitu spermií, která znesnadňovala aglutinaci spermií.

3.12 IMUNOMODULAČNÍ ÚČINKY KOFEINU

Kofein je schopen ovlivňovat imunitní reakce potlačováním produkce prozánětlivých markerů a imuncytů. Stejný efekt byl prokázán i u hlavního metabolitu paraxanthinu. Vlivem kofeinu dochází k potlačení chemotaxe neutrofilů a monocytů. *In vitro* byla prokázána suprese cytokinů, včetně TNF- α , Interferonu- γ (IFN- γ) a interleukinu 1 β (IL-1 β), nikoli však interleukinu 6 (IL-6). Dále je kofein schopný potlačovat proliferaci T-buněk, a tedy i funkci monocytů a studie naznačují i možné potlačení tvorby protilátek (Horrigan et al. 2006).

Jako možný mechanismus se nabízí antagonismus receptoru A_{2A}, který ze všech podtypů působí na modulaci imunitního systému nejvíce. Agonismus adenosinu s A_{2A} vyvolává protizánětlivý efekt. Jako pravděpodobnější mechanismus se však jeví inhibice fosfodiesteráz i přesto, že většina studií prokázala minimální citlivost fosfodiesteráz na běžně konzumované množství kofeinu. Zvýšená koncentrace cAMP skrze PKA působí protizánětlivě, například inhibicí produkce TNF- α a dalších prozánětlivých cytokinů. Většina kofeinem indukovaných imunomodulací odpovídá modulačním účinkům dráhy cAMP/PKA. Navíc, pokud adenosin působí protizánětlivě při aktivaci A_{2A}, kofein by blokadou těchto receptorů nejspíše vyvolával opačný účinek, což neodpovídá výsledkům studií, které se shodují na protizánětlivém účinku kofeinu (Horrigan et al. 2006).

3.13 KOFEIN VE VZTAHU KE KARCINOGENEZI A MUTAGENEZI

Napříč studiemi je vyhodnocován většinou neutrální nebo protektivní účinek populačně konzumovaného rozmezí dávek kofeinu proti rakovinám různého typu (Spiller 1998). V metaanalýze od Jiang et al. (2013) bylo zahrnuto 37 publikací zkoumající vliv kofeinu na rozvoj rakoviny prsu. Z metaanalýzy vyplývá nízké riziko konzumace kofeinu ve spojitosti

s rozvojem rakoviny prsu u žen po menopauze, avšak značná souvislost byla rozpoznána u nositelek genové mutace BRCA1, která představuje až 54% riziko rakoviny prsu od 60 let věku. Studie od Kotsopoulos et al. (2009) naopak prokázala protektivní účinek kofeinu v souvislosti se zvýšeným SHBG u žen před i po menopauze.

V publikaci od Hashibe et al. (2015) byla zkoumána pozitivní či negativní korelace mezi příjmem kofeinu a rakovinou prostaty, plic, vaječníků, endometria, jícnu, žaludku, ledvin, štítné žlázy a kolorektálního karcinomu. Kofeinové nápoje pro tyto zmíněné karcinomy nevykazují karcinogenní efekt. U konzumace čaje bylo navíc zaznamenáno snížené riziko vzniku všech zkoumaných karcinomů. Pro endometriální karcinom byl zaznamenán protektivní účinek po vypití 1–2 šálků kávy denně, ve srovnání s ženami, které pily méně než 1 šálek denně. Za tento efekt jsou pravděpodobně zodpovědné jiné složky v kávě než kofein, například fenolické sloučeniny, melanoidiny nebo diterpeny, které působí antioxidačně. Han et al. (2011) popisují účinky kofeinu ve vztahu k rozvoji rakoviny kůže. Kofein podporuje apoptózu keratinocytů poškozených UVB zářením. Prokázalo se také, že je schopen inhibovat některé důležité onkogenní dráhy vedoucí k rakovině kůže.

Přestože z většiny studií vyplývá spíše pozitivní účinek kofeinu ve vztahu ke karcinogenezi, existují důkazy o tom, že kofein může působit genotoxicky, a to inhibicí reparačních mechanismů DNA. Ve studii od Quiñones-González et al. (2019) se jedná o genotoxický efekt kofeinu u houby *Yarrowia lipolytica*, avšak při koncentraci, která není snadno dosažitelná na úrovni tkání lidského organismu. I přesto, kumulativní účinek opakovaných nízkých dávek kofeinu není vyloučen pro docílení výše zmíněného efektu.

4 Závěr

Kofein je alkaloid, který hraje důležitou roli nejen v naší výživě, ale také ve farmakoterapii, a díky tomu byl, je a nadále bude předmětem vědeckého zkoumání. V této práci byly shrnuty důležité aspekty kofeinu od jeho chemické struktury přes přírodní zdroje, biosyntézu, farmakokinetiku v lidském organismu, nejdůležitější mechanismy účinku a efekty kofeinu na úrovni jednotlivých orgánových soustav.

V rámci farmakokinetických vlastností kofeinu byly sepsány klíčové informace ohledně absorpce, distribuce, metabolismu a exkrece kofeinu a faktorů, které farmakokinetiku kofeinu ovlivňují. Byla také objasněna genetická variabilita rychlosti metabolismu kofeinu skrze enzym CYP1A2. Tato variabilita vysvětluje rozdíly v expresi a vnímání účinků kofeinu mezi jednotlivými jedinci.

V této práci byl popsán antagonismus adenosinových receptorů A_1 a A_{2A} jakožto hlavní mechanismus, kterým kofein uplatňuje své účinky v lidském organismu. Při vyšších koncentracích než 0,1 mmol/l kofein inhibuje isoenzymy fosfodiesteráz, díky čemuž dochází ke zvýšenému množství cAMP v buňkách. Popsána byla rovněž interakce kofeinu s ryanodinovými receptory a uvolňování intracelulárních Ca^{2+} . Detailněji byl rozebrán stimulační účinek kofeinu na nervovou soustavu a s tím související zvýšení bdělosti a pozornosti. V souvislosti se stimulací nervového systému byly potvrzeny některé negativní vlastnosti kofeinu, jako jsou anxiogenita, zhoršení kvality spánku nebo prokonvulsivita. Mezi ty pozitivní byla zařazena vyšší aktivita dopaminu nebo analgetické účinky, díky kterým je kofein součástí mnoha léčiv. Zmíněny byly také neuroprotektivní účinky, které byly potvrzeny řadou epidemiologických studií. V této souvislosti byl rozebrán možný protektivní účinek kofeinu u Alzheimerovy nebo Parkinsonovy choroby. Byly potvrzeny i účinky kofeinu v dalších orgánových soustavách, jako jsou zvýšení krevního tlaku, vyšší HRV, bronchodilatace, vyšší sekrece žaludečních šťáv, hepatoprotektivní účinky, termogeneze, lipolýza, diuréza, natriuréza, zvýšená sekrece reninu a vyšší svalová kontraktilita a vytrvalost, vyšší hladina SHBG a imunomodulační účinky.

Mnoha studii byla prokázána přechodná insulinová rezistence při specifické dávce kofeinu a negativní vliv kofeinu při těhotenství, přičemž některé studie doporučují kofein během těhotenství nekonzumovat. EFSA však uvádí jako maximální bezpečnou dávku kofeinu při těhotenství 200 mg. Srdeční arytmie jako následek pití kofeinu byly studii vyvráceny, stejně jako osteoporóza. U některých druhů rakovin byl popsán protektivní účinek kofeinu.

5 Literatura

Abdelfattah R, Kamran H, Lazar J, Kassotis J. 2018. Does Caffeine Consumption Increase the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation? *Cardiology* **140**:106-114.

Ágoston C, Urbán R, Király O, Griffiths MD, Rogers PJ, Demetrovics Z. 2018. Why Do You Drink Caffeine? The Development of the Motives for Caffeine Consumption Questionnaire (MCCQ) and Its Relationship with Gender, Age and the Types of Caffeinated Beverages. *International Journal of Mental Health and Addiction* **16**:981-999.

Aguilar-Navarro M, Muñoz G, Salinero J, Muñoz-Guerra J. 2019. Urine caffeine concentration in doping control samples from 2004 to 2015. *Nutrients* **11** (286) DOI: 10.3390/nu11020286.

Ahmed F, Fazeelath G. 2017. A comparative experimental study of proconvulsive potential of ciprofloxacin and ofloxacin and assessment of proconvulsive potentiating action of caffeine coadministration with fluoroquinolones in rats. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology* **8**:358-365.

Acheson KJ, Gremaud G, Meirim I, Montigon F, Krebs Y, Fay LB, Gay L-J, Schneiter P, Schindler C, Tappy L. 2004. Metabolic effects of caffeine in humans: lipid oxidation or futile cycling? *The American Journal of Clinical Nutrition* **79**:40-46.

Alsabri SG, Mari WO, Younes S, Alsadawi MA, Oroszi TL. 2018. Kinetic and Dynamic Description of Caffeine. *Journal of Caffeine and Adenosine Research* **8**:3-9.

Ashihara H, Crozier A. 2001. Caffeine: a well known but little mentioned compound in plant science. *Trends in Plant Science* **6**:407-413.

Ashihara H, Suzuki T. 2004. Distribution and biosynthesis of caffeine in plants. *Front Biosci* **9**:1864-1876.

Ballesteros-Yáñez I, Castillo CA, Merighi S, Gessi S. 2018. The Role of Adenosine Receptors in Psychostimulant Addiction. *Frontiers in Pharmacology* **8** (985) DOI: 10.3389/fphar.2017.00985.

Baratloo A, Negida A, El Ashal G, Behnaz N. 2015. Intravenous Caffeine for the Treatment of Acute Migraine: A Pilot Study. *Journal of Caffeine Research* **5**:125-129.

Baratloo A, Rouhipour A, Forouzanfar MM, Safari S, Amiri M, Negida A. 2016. The Role of Caffeine in Pain Management: A Brief Literature Review. *Anesthesiology and Pain Medicine* **6** (e33193) DOI: 10.5812/aapm.33193.

Bauer PR, Sander JW. 2019. The Use of Caffeine by People with Epilepsy: The Myths and the Evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports* **19** (32) DOI: 10.1007/s11910-019-0948-5.

Bernard K. 2020. The Top Coffee-Consuming Countries. Available from <https://www.worldatlas.com/articles/top-10-coffee-consuming-nations.html> (accessed December 2021).

Bhatia A, Lenchner JR, Saadabadi A. 2021. *Biochemistry, Dopamine Receptors*. StatPearls. StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).

Boekema PJ, Samsom M, van Berge Henegouwen GP, Smout AJPM. 1999. Coffee and Gastrointestinal Function: Facts and Fiction: A Review. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **34**:35-39.

Bonetti F, Brombo G, Zuliani G. 2017. Nootropics, Functional Foods, and Dietary Patterns for Prevention of Cognitive Decline. Pages 211-232 in Watson RR, editor. Nutrition and Functional Foods for Healthy Aging. Academic press.

Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. 2018. Pharmacology of Adenosine Receptors: The State of the Art. *Physiological Reviews* **98**:1591-1625.

Boswell-Smith V, Spina D, Page CP. 2006. Phosphodiesterase inhibitors. *British Journal of Pharmacology* **147**:S252-S257.

Bruschettini M, Brattström P, Russo C, Onland W, Davis PG, Soll R. 2021. Caffeine dosing regimens in preterm infants with or at risk for apnea of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD013873) DOI: 10.1002/14651858.CD013873.

Burdock GA, Carabin IG, Crincoli CM. 2009. Safety assessment of kola nut extract as a food ingredient. *Food and Chemical Toxicology* **47**:1725-1732.

Caballero B, Finglas PM, Toldrá F. 2016. *Encyclopedia of Food and Health*. Academic Press, Amsterdam.

Cai L, Ma D, Zhang Y, Liu Z, Wang P. 2012. The effect of coffee consumption on serum lipids: a meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Clinical Nutrition* **66**:872-877.

Carrageta DF, Dias TR, Alves MG, Oliveira PF, Monteiro MP, Silva BM. 2018. Anti-obesity potential of natural methylxanthines. *Journal of Functional Foods* **43**:84-94.

Cauli O, Morelli M. 2005. Caffeine and the dopaminergic system. *Behavioural Pharmacology* **16**:63-77.

Clark I, Landolt HP. 2017. Coffee, caffeine, and sleep: A systematic review of epidemiological studies and randomized controlled trials. *Sleep Medicine Reviews* **31**:70-78.

Clark KS, Coleman C, Shelton R, Heemstra LA, Novak CM. 2019. Caffeine enhances activity thermogenesis and energy expenditure in rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* **46**:475-482.

Cooper C, Atkinson EJ, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL, Judd HL, Melton LJ. 1992. Is caffeine consumption a risk factor for osteoporosis? *Journal of Bone and Mineral Research* **7**:465-471.

Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieler L, Hänseler E, Ruschitzka F, Chaplin WF, Lüscher TF, Noll G. 2002. Coffee Acutely Increases Sympathetic Nerve Activity and Blood Pressure Independently of Caffeine Content. *Circulation* **106**:2935-2940.

ČSÚ. 2021. Spotřeba potravin - 2020. Český statistický úřad. Available from <https://www.czso.cz/documents/10180/143060175/2701392101.pdf/2ce49a95-08ea-47c0-92b2-e5db7c812165?version=1.1> (accessed December 2021).

Daniels JW, Molé PA, Shaffrath JD, Stebbins CL. 1998. Effects of caffeine on blood pressure, heart rate, and forearm blood flow during dynamic leg exercise. *Journal of Applied Physiology* **85**:154-159.

Dauer W, Przedborski S. 2003. Parkinson's Disease. *Neuron* **39**:889-909.

De Giuseppe R, Di Napoli I, Granata F, Mottolise A, Cena H. 2019. Caffeine and blood pressure: a critical review perspective. *Nutrition Research Reviews* **32**:169-175.

Derry CJ, Derry S, Moore RA. 2014. Caffeine as an analgesic adjuvant for acute pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 12 (CD009281) DOI: 10.1002/14651858.CD009281.pub3.

- Domaszewski P, Pakosz P, Konieczny M, Bączkiewicz D, Sadowska-Krępa E. 2021. Caffeine-Induced Effects on Human Skeletal Muscle Contraction Time and Maximal Displacement Measured by Tensiomyography. *Nutrients* **13** (815) DOI: 10.3390/nu13030815.
- Drugbank. 2005. Caffeine. Drugbank. Available from <https://go.drugbank.com/drugs/DB00201> (accessed October 2021).
- Dulskas A, Klimovskij M, Vitkauskienė M, Samalavicius NE. 2015. Effect of Coffee on the Length of Postoperative Ileus After Elective Laparoscopic Left-Sided Colectomy. *Diseases of the Colon & Rectum* **58**:1064-1069.
- EFSA. 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA Journal* **13** (4102) DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4102.
- Eichenwald EC, Watterberg KL, Aucott S, Benitz WE, Cummings JJ, Goldsmith J, Poindexter BB, Puopolo K, Stewart DL, Wang KS. 2016. Apnea of Prematurity. *Pediatrics* **137** (e20153757) DOI: 10.1542/peds.2015-3757.
- Elmenhorst D, Meyer PT, Matusch A, Winz OH, Bauer A. 2012. Caffeine Occupancy of Human Cerebral A1 Adenosine Receptors. *Journal of Nuclear Medicine* **53**:1723-1729.
- Faudone G, Arifi S, Merk D. 2021. The Medicinal Chemistry of Caffeine. *Journal of Medicinal Chemistry* **64**:7156-7178.
- Ferraro PM, Taylor EN, Gambaro G, Curhan GC. 2014. Caffeine intake and the risk of kidney stones. *The American Journal of Clinical Nutrition* **100**:1596-1603.
- Ferré S. 2016. Mechanisms of the psychostimulant effects of caffeine: implications for substance use disorders. *Psychopharmacology* **233**:1963-1979.
- Ferré S, Díaz-Ríos M, Salamone JD, Prediger RD. 2018. New Developments on the Adenosine Mechanisms of the Central Effects of Caffeine and Their Implications for Neuropsychiatric Disorders. *Journal of Caffeine and Adenosine Research* **8**:121-130.
- Frau L, Simola N, Morelli M. 2013. Contribution of Caffeine to the Psychostimulant, Neuroinflammatory and Neurotoxic Effects of Amphetamine-Related Drugs. *Journal of Caffeine Research* **3**:79-84.
- Fredholm BB. 2011. *Handbook of Experimental Pharmacology: Methylxanthines*. Springer, Berlin.
- Frey T, Platz EA, Kanarek N, Bradwin G, Dobs AS, Rohrmann S. 2018. Consumption of caffeinated beverages and serum concentrations of sex steroid hormones in US men. *Cancer Causes Control* **29**:157-166.
- Garrett BE, Holtzman SG. 1994. D1 and D2 dopamine receptor antagonists block caffeine-induced stimulation of locomotor activity in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **47**:89-94.
- Gkegkes ID, Minis EE, Iavazzo C. 2020. Effect of Caffeine Intake on Postoperative Ileus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestive Surgery* **37**:22-31.
- Graham TE. 2001. Caffeine and Exercise. *Sports Medicine* **31**:785-807.
- Grant SS, Magruder KP, Friedman BH. 2018. Controlling for caffeine in cardiovascular research: A critical review. *International Journal of Psychophysiology* **133**:193-201.
- Green AR, Colado MI. 2015. Neuroprotection. Pages 1077-1082 in Stolerman IP, Price LH, editors. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. Springer, Berlin, Heidelberg.
- Green PJ, Suls J. 1996. The effects of caffeine on ambulatory blood pressure, heart rate, and mood in coffee drinkers. *Journal of Behavioral Medicine* **19**:111-128.

- Grgic J, Mikulic P, Schoenfeld BJ, Bishop DJ, Pedisic Z. 2019. The Influence of Caffeine Supplementation on Resistance Exercise: A Review. *Sports Medicine* **49**:17-30.
- Han MJ, Kim SH, Shin J-ho, Hwang JH. 2021. Caffeine-induced hypokalemia: a case report. *BMC Nephrology* **22** (260) DOI: 10.1186/s12882-021-02465-0.
- Han W, Ming M, He YY. 2011. Caffeine Promotes Ultraviolet B-induced Apoptosis in Human Keratinocytes without Complete DNA Repair. *Journal of Biological Chemistry* **286**:22825-22832.
- Harpaz E, Tamir S, Weinstein A, Weinstein Y. 2017. The effect of caffeine on energy balance. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology* **28**:1-10.
- Hashibe M, Galeone C, Buys SS, Gren L, Boffetta P, Zhang Z-F, La Vecchia C. 2015. Coffee, tea, caffeine intake, and the risk of cancer in the PLCO cohort. *British Journal of Cancer* **113**:809-816.
- Headrick JP, Ashton KJ, Rose'Meyer RB, Peart JN. 2013. Cardiovascular adenosine receptors: Expression, actions and interactions. *Pharmacology & Therapeutics* **140**:92-111.
- Heaney RP. 2002. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food and Chemical Toxicology* **40**:1263-1270.
- Hegarty VM, May HM, Khaw KT. 2000. Tea drinking and bone mineral density in older women. *The American Journal of Clinical Nutrition* **71**:1003-1007.
- Helal MG, Ayoub SE, Elkashefand WF, Ibrahim TM. 2018. Caffeine affects HFD-induced hepatic steatosis by multifactorial intervention. *Human & Experimental Toxicology* **37**:983-990.
- Hong CT, Chan L, Bai CH. 2020. The Effect of Caffeine on the Risk and Progression of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Nutrients* **12** (1860) DOI: 10.3390/nu12061860.
- Horrigan L, Kelly J, Connor T. 2006. Immunomodulatory effects of caffeine: Friend or foe? *Pharmacology & Therapeutics* **111**:877-892.
- Hungs M. 2012. Fundamentals of Sleep Medicine. *JAMA* **307**:219-234.
- Huxley R. 2009. Coffee, Decaffeinated Coffee, and Tea Consumption in Relation to Incident Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine* **169**:2053-2063.
- Chen JF, Eltzhig HK, Fredholm BB. 2013. Adenosine receptors as drug targets — what are the challenges? *Nature Reviews Drug Discovery* **12**:265-286.
- Chen JF, Levin LR, Buck J. 2012. Role of soluble adenylyl cyclase in the heart. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology* **302**:H538-H543.
- Chirasani VR, Pasek DA, Meissner G. 2021. Structural and functional interactions between the Ca²⁺-, ATP-, and caffeine-binding sites of skeletal muscle ryanodine receptor (RyR1). *Journal of Biological Chemistry* **297** (101040) DOI: 10.1016/j.jbc.2021.101040.
- Informační centrum bezpečnosti potravin. 2021. Kofein. Informační centrum bezpečnosti potravin, Praha. Available from <https://www.bezpecnostpotravin.cz/az/termin/76559.aspx> (accessed December 2021).
- Izawa K, Amino Y, Kohmura M, Ueda Y, Kuroda M. 2010. 4.16-human–environment interactions—Taste. *Comprehensive natural products II*. Elsevier **2010**:631-671.
- Jacobson KA, Gao ZG, Matricon P, Eddy MT, Carlsson J. 2020. Adenosine A2A receptor antagonists: from caffeine to selective non-xanthines. *British Journal of Pharmacology* **2020**:1-16.

Jailani M, Mubarak M, Sarkhouh M, Al Mahrezi A, Abdulnabi H, Naiser M, Alaradi H, Alabbad A, Hassan M, Kamal A. 2020. The Effect of Low-Doses of Caffeine and Taurine on Convulsive Seizure Parameters in Rats. *Behavioral Sciences* 10 (43) DOI: 10.3390/bs10020043.

James JE. 2021. Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be. *BMJ Evidence-Based Medicine* 26:114-115.

Jiang W, Wu Y, Jiang X. 2013. Coffee and caffeine intake and breast cancer risk: An updated dose–response meta-analysis of 37 published studies. *Gynecologic Oncology* 129:620-629.

Johns Hopkins Medicine. 2021. Types of Seizures. Available from <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/epilepsy/types-of-seizures> (accessed November 2021).

Kalmar JM, Cafarelli E. 1999. Effects of caffeine on neuromuscular function. *Journal of Applied Physiology* 87:801-808.

Kasimay OC, Ellek N, Salehin N, Hamamcı R, Keleş H, Kayalı DG, Akakin D, Yüksel M, Özbeyli D. 2017. Protective effect of low dose caffeine on psychological stress and cognitive function. *Physiology & Behavior* 168:1-10.

Koenig J, Jarczok MN, Kuhn W, Morsch K, Schäfer A, Hillecke TK, Thayer JF. 2013. Impact of Caffeine on Heart Rate Variability: A Systematic Review. *Journal of Caffeine Research* 3:22-37.

Kolahdouzan M, Hamadeh MJ. 2017. The neuroprotective effects of caffeine in neurodegenerative diseases. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 23:272-290.

Kopf A, Patel NB. 2010. *Guide to Pain Management in Low-Resource*. IASP, Seattle.

Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. 2009. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 115:2765-2774.

Landolt HP, Werth E, Borbély AA, Dijk DJ. 1995. Caffeine intake (200 mg) in the morning affects human sleep and EEG power spectra at night. *Brain Research* 675:67-74.

Lane JD. 2011. Caffeine, Glucose Metabolism, and Type 2 Diabetes. *Journal of Caffeine Research* 1:23-28.

Larsson SC, Traylor M, Malik R, Dichgans M, Burgess S, Markus HS. 2017. Modifiable pathways in Alzheimer's disease: Mendelian randomisation analysis. *BMJ* 359 (j5375) DOI: 10.1136/bmj.j5375.

Lazarus M, Chen JF, Huang ZL, Urade Y, Fredholm BB. 2017. Adenosine and Sleep. Pages 359-381 in Landolt HP, Dijk DJ, editors. *Sleep-Wake Neurobiology and Pharmacology. Handbook of Experimental Pharmacology*, vol 253. Springer, Cham.

Lee JW, Kim Y, Perera V, McLachlan AJ, Bae KS. 2015. Prediction of plasma caffeine concentrations in young adolescents following ingestion of caffeinated energy drinks: A Monte Carlo simulation. *European Journal of Pediatrics* 174:1671-1678.

Levy M, Zylber-Katz E. 1983. Caffeine metabolism and coffee-attributed sleep disturbances. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 33:770-775.

Li S, Dai Z, Wu Q. 2015. Effect of coffee intake on hip fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Nutrition Journal* 14 (38) DOI: 10.1186/s12937-015-0025-0.

Liszt KI et al. 2017. Caffeine induces gastric acid secretion via bitter taste signaling in gastric parietal cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **114**:E6260-E6269.

Lohsiriwat S, Puengna N, Leelakusolvong S. 2006. Effect of caffeine on lower esophageal sphincter pressure in Thai healthy volunteers. *Diseases of the Esophagus* **19**:183-188.

Londzin P, Zamora M, Kąkol B, Taborek A, Folwarczna J. 2021. Potential of Caffeine in Alzheimer's Disease—A Review of Experimental Studies. *Nutrients* **13** (537) DOI: 10.3390/nu13020537.

Lovallo WR, Al'absi M, Blick K, Whitsett TL, Wilson MF. 1996. Stress-like adrenocorticotropin responses to caffeine in young healthy men. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **55**:365-369.

Magkos F, Kavouras SA. 2005. Caffeine Use in Sports, Pharmacokinetics in Man, and Cellular Mechanisms of Action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* **45**:535-562.

Marx B, Scuvée É, Scuvée-Moreau J, Seutin V, Jouret F. 2016. Mécanismes de l'effet diurétique de la caféine. *Médecine/sciences* **32**:485-490.

Medical Dictionary. 2009. S.v. "proconvulsive." *Medical Dictionary*. Available from <https://medical-dictionary.thefreedictionary.com/proconvulsive> (accessed November 2021).

Mishra A, Singh S, Shukla S. 2018. Physiological and Functional Basis of Dopamine Receptors and Their Role in Neurogenesis: Possible Implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience* **12** (1179069518779829) DOI: 10.1177/1179069518779829.

Mudgal J, Mallik SB, Nampoothiri M, Kinra M, Hall S, Grant GD, Anoopkumar-Dukie S, Davey AK, Rao CM, Arora D. 2020. Effect of coffee constituents, caffeine and caffeic acid on anxiety and lipopolysaccharide-induced sickness behavior in mice. *Journal of Functional Foods* **64** (103638) DOI: 10.1016/j.jff.2019.103638.

Myers RL. 2007. *The 100 Most Important Chemical Compounds: A Reference Guide*. 1st edition. Greenwood Press, Westport, Conn.

Myhrvold N. 2021. Coffee: beverage. *Encyclopedia Britannica*. Available from <https://www.britannica.com/topic/coffee> (accessed December 2021).

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. 2003. Effects of caffeine on human health. *Food Additives and Contaminants* **20**:1-30.

Nehlig A, Daval JL, Debry G. 1992. Caffeine and the central nervous system: mechanisms of action, biochemical, metabolic and psychostimulant effects. *Brain Research Reviews* **17**:139-170.

Newton AC, Bootman MD, Scott JD. 2016. Second Messengers. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **8** (a005926) DOI: 10.1101/cshperspect.a005926.

Nguyen KD, Qiu Y, Cui X, Goh YPS, Mwangi J, David T, Mukundan L, Brombacher F, Locksley RM, Chawla A. 2011. Alternatively activated macrophages produce catecholamines to sustain adaptive thermogenesis. *Nature* **480**:104-108.

Notarius CF, Floras JS. 2012. Caffeine Enhances Heart Rate Variability in Middle-Aged Healthy, But Not Heart Failure Subjects. *Journal of Caffeine Research* **2**:77-82.

Nurminen ML, Niittynen L, Korpela R, Vapaatalo H. 1999. Coffee, caffeine and blood pressure: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition* **53**:831-839.

O'Callaghan F, Muurlink O, Reid N. 2018. Effects of caffeine on sleep quality and daytime functioning. *Risk Management and Healthcare Policy* **11**:263-271.

Pariz JR, Ranéa C, Monteiro RAC, Evenson DP, Drevet JR, Hallak J. 2019. Melatonin and Caffeine Supplementation Used, Respectively, as Protective and Stimulating Agents in the Cryopreservation of Human Sperm Improves Survival, Viability, and Motility after Thawing compared to Traditional TEST-Yolk Buffer. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* **2019**:1-10.

Pereira MA, Parker ED, Folsom AR. 2006. Coffee Consumption and Risk of Type 2 Diabetes Mellitus. *Archives of Internal Medicine* **166**:1311-1316.

PharmVar. 2007. CYP1A2 allele nomenclature. PharmVar. Available from <https://www.pharmvar.org/gene/CYP1A2> (accessed October 2021).

Philip RK, Ismail A, Murphy B, Mirza A, Quinn C, Dunworth M. 2018. Caffeine Treatment for Apnea of Prematurity and the Influence on Dose-Dependent Postnatal Weight Gain Observed Over 15 Years. *Journal of Caffeine and Adenosine Research* **8**:99-106.

Pihan-Le Bars F, Gusto G, Boutron-Ruault MC, Fagherazzi G, Bonnet F. 2017. Cross-sectional association of coffee and caffeine consumption with sex hormone-binding globulin in healthy nondiabetic women. *Clinical Endocrinology* **87**:475-483.

Portella RL, Barcelos RP, da Rosa EJJ, Ribeiro EE, da Cruz IBM, Suleiman L, Soares FAA. 2013. Guaraná (*Paullinia cupana* Kunth) effects on LDL oxidation in elderly people: an in vitro and in vivo study. *Lipids in Health and Disease* **12** (1) DOI: 10.1186/1476-511X-12-12.

Qian J, Chen Q, Ward SM, Duan E, Zhang Y. 2020. Impacts of Caffeine during Pregnancy. *Trends in Endocrinology & Metabolism* **31**:218-227.

Quiñones-González CA, Arredondo-Mendoza GI, Jiménez-Salas Z, Larriba-Calle G, Ruiz-Herrera J, Campos-Góngora E. 2019. Genotoxic effect of caffeine in *Yarrowia lipolytica* cells deficient in DNA repair mechanisms. *Archives of Microbiology* **201**:991-998.

Ragab A, Facharzt KN. 2019. Caffeine, Is it effective for prevention of postdural puncture headache in young adult patients? *Egyptian Journal of Anaesthesia* **30**:181-186.

Reis CEG, Dórea JG, da Costa THM. 2019. Effects of coffee consumption on glucose metabolism: A systematic review of clinical trials. *Journal of Traditional and Complementary Medicine* **9**:184-191.

Richardson T, Rozkovec A, Thomas P, Ryder J, Meckes C, Kerr D. 2004. Influence of Caffeine on Heart Rate Variability in Patients with Long-Standing Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* **27**:1127-1131.

Romero-Martínez BS, Montaña LM, Solís-Chagoyán H, Sommer B, Ramírez-Salinas GL, Pérez-Figueroa GE, Flores-Soto E. 2021. Possible Beneficial Actions of Caffeine in SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences* **22** (5460) DOI: 10.3390/ijms22115460.

Rosa LV, Ardais AP, Costa FV, Fontana BD, Quadros VA, Porciúncula LO, Rosemberg DB. 2018. Different effects of caffeine on behavioral neurophenotypes of two zebrafish populations. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* **165**:1-8.

Ruhl CE, Everhart JE. 2005. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States. *Gastroenterology* **128**:24-32.

- Salinero J, Lara B, Ruiz-Vicente D, Areces F, Puente-Torres C, Gallo-Salazar C, Pascual T, Del Coso J. 2017. CYP1A2 Genotype Variations Do Not Modify the Benefits and Drawbacks of Caffeine during Exercise: A Pilot Study. *Nutrients* **9** (269) DOI: 10.3390/nu9030269.
- Sassone-Corsi P. 2012. The Cyclic AMP Pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* **4** (a011148) DOI: 10.1101/cshperspect.a011148.
- Sawynok J. 2013. Adenosine and Pain. Pages 343-360 in Masino S, Boison D, editors. *Adenosine*. Springer, New York, NY.
- Shaffer F, Ginsberg JP. 2017. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Frontiers in Public Health* **5** (258) DOI: 10.3389/fpubh.2017.00258.
- Sherman SM, Buckley TP, Baena E, Ryan L. 2016. Caffeine Enhances Memory Performance in Young Adults during Their Non-optimal Time of Day. *Frontiers in Psychology* **7** (1764) DOI: 10.3389/fpsyg.2016.01764.
- Sheth S, Brito R, Mukherjea D, Rybak L, Ramkumar V. 2014. Adenosine Receptors: Expression, Function and Regulation. *International Journal of Molecular Sciences* **15**:2024-2052.
- Shirlow MJ, Mathers CD. 1984. Caffeine Consumption and Serum Cholesterol Levels. *International Journal of Epidemiology* **13**:422-427.
- Shivakumar M, Jayashree P, Najih M, Lewis LES, Ramesh BY, Kamath A, Shashikala. 2017. Comparative efficacy and safety of caffeine and aminophylline for apnea of prematurity in preterm (≤ 34 weeks) neonates: A randomized controlled trial. *Indian Pediatrics* **54**:279-283.
- Schimpl FC, da Silva JF, Gonçalves JF de C, Mazzafera P. 2013. Guarana: Revisiting a highly caffeinated plant from the Amazon. *Journal of Ethnopharmacology* **150**:14-31.
- Schulz D. 2018. Acute food deprivation separates motor-activating from anxiolytic effects of caffeine in a rat open field test model. *Behavioural Pharmacology* **29**:543-546.
- Schweda F, Friis U, Wagner C, Skott O, Kurtz A. 2007. Renin Release. *Physiology* **22**:310-319.
- Sivasubramaniam S. 2021. Tea: beverage. *Encyclopedia Britannica*. Available from <https://www.britannica.com/topic/tea-beverage> (accessed December 2021).
- Smith A. 2002. Effects of caffeine on human behavior. *Food and Chemical Toxicology* **40**:1243-1255.
- Snel J, Lorist MM. 2011. Effects of caffeine on sleep and cognition. *Human Sleep and Cognition Part II - Clinical and Applied Research. Progress in Brain Research* **190**:105-117.
- Spiller GA. 1998. *Cafeine*. 1st edition. CRC Press, Boca Raton (etc.).
- Státní ústav pro kontrolu léčiv. 2021. Migralgin. SÚKL. Available from <https://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0225987&tab=info> (accessed November 2021).
- Stolerman IP, Lawrence LH. 2015. *Encyclopedia of Psychopharmacology*. 2nd edition. Springer, Berlin, Heidelberg.

Szopa A, Doboszewska U, Herbet M, Wośko S, Wyska E, Świader K, Serefko A, Korga A, Właż A, Wróbel A, Ostrowska M, Terlecka J, Kanadys A, Poleszak E, Dudka J, Właż P. 2017. Chronic treatment with caffeine and its withdrawal modify the antidepressant-like activity of selective serotonin reuptake inhibitors in the forced swim and tail suspension tests in mice. Effects on Comt, Slc6a15 and Adora1 gene expression. *Toxicology and Applied Pharmacology* **337**:95-103.

Teekachunhatean S, Tosri N, Rojanasthien N, Srichairatanakool S, Sangdee C. 2013. Pharmacokinetics of Caffeine following a Single Administration of Coffee Enema versus Oral Coffee Consumption in Healthy Male Subjects. *ISRN Pharmacology* 2013 (147238) DOI: 10.1155/2013/147238.

Thomas D, Anderson WM. 2013. Multiple Sleep Latency Test (MSLT). *Encyclopedia of Sleep* **2013**:96-99.

Tian DD, Natesan S, White JR, Paine MF. 2019. Effects of Common CYP1A2 Genotypes and Other Key Factors on Intraindividual Variation in the Caffeine Metabolic Ratio: An Exploratory Analysis. *Clinical and Translational Science* **12**:39-46.

Tofovic SP, Kusaka H, Rominski B, Jackson EK. 1999. Caffeine Increases Renal Renin Secretion in a Rat Model of Genetic Heart Failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* **33**:440-450.

Turnbull D, Rodricks JV, Mariano GF, Chowdhury F. 2017. Caffeine and cardiovascular health. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* **89**:165-185.

Umezumi K, Kurata S, Hara K, Tanemura K. 2021. Caffeine induces sperm detachment from sperm head-to-head agglutination in bull. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **562**:105-111.

van Breda SV, van der Merwe CF, Robbertse H, Apostolides Z. 2013. Immunohistochemical localization of caffeine in young *Camellia sinensis* (L.) O. Kuntze (tea) leaves. *Planta* **237**:849-858.

Van Petegem F. 2012. Ryanodine Receptors: Structure and Function. *Journal of Biological Chemistry* **287**:31624-31632.

van Schaik L, Kettle C, Green R, Irving HR, Rathner JA. 2021. Effects of Caffeine on Brown Adipose Tissue Thermogenesis and Metabolic Homeostasis: A Review. *Frontiers in Neuroscience* 15 (621356) DOI: 10.3389/fnins.2021.621356.

Verster J, Aufricht C, Alford C. 2012. Energy drinks mixed with alcohol: misconceptions, myths, and facts. *International Journal of General Medicine* **5**:187-198.

Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. 2018. Caffeine and Arrhythmias. *JACC: Clinical Electrophysiology* **4**:425-432.

Warren GL, Park ND, Maresca RD, McKibans KI, Millard-Stafford ML. 2010. Effect of Caffeine Ingestion on Muscular Strength and Endurance. *Medicine & Science in Sports & Exercise* **42**:1375-1387.

Welsh EJ, Bara A, Barley E, Cates CJ. 2010. Caffeine for asthma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (CD001112) DOI: 10.1002/14651858.CD001112.pub2.

Wikipedia: the free encyclopedia. 2001. Chemical structure of Caffeine and Adenosine. Wikimedia Foundation, San Francisco (CA). Available from https://en.wikipedia.org/wiki/File:Caffeine_and_adenosine.svg (accessed November 2021).

Zhang RC, Madan CR. 2021. How does caffeine influence memory? Drug, experimental, and demographic factors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* **131**:525-538.

Zhang X, Liu X, Chen L, Wu DY, Nie ZW, Gao YY, Miao YL. 2017. Caffeine delays oocyte aging and maintains the quality of aged oocytes safely in mouse. *Oncotarget* **8**:20602-20611.

Zhao J, Gonzalez F, Mu D. 2011. Apnea of prematurity: from cause to treatment. *European Journal of Pediatrics* **170**:1097-1105.

6 Samostatné přílohy

6.1 Příloha 1: Biosyntéza kofeinu a SAM cyklus

Převzato a upraveno podle Ashihara & Crozier (2001).

