


e-ISSN: 2345-0592	<b>Medical Sciences</b>	
<b>Online issue</b>	Official website: <a href="http://www.medicosciences.com">www.medicosciences.com</a>	
Indexed in <i>Index Copernicus</i>		

## Effects of caffeine on the cardiovascular system

Indrė Sasnauskaitė<sup>1</sup>, Vilija Grumuldytė<sup>1</sup>, Monika Liugailaitė<sup>1</sup>

<sup>1</sup> *Lithuanian University of Health Sciences, Medical Academy*

### Abstract

Caffeine is the most widely used psychoactive drug in the world, easily found in highly popular beverages, such as coffee, green or black tea and energy drinks. A lot of studies were conducted to evaluate caffeine as a psychostimulant effect on human health, especially the heart. The results do not reach a consensus. Previous studies have found a negative impact of caffeine on the heart. However, more recent researches show the opposite — moderate caffeine consumption is not harmful and even could lessen the risk of cardiovascular diseases [1,2]. Cardiovascular diseases are the most common cause of death in the world. Doctors usually suggest for patients with heart diseases to decrease consumed amount of caffeine or drink decaffeinated coffee [3]. However, European Society of Cardiology claims that moderate consumption of caffeine is associated with a lower risk of cardiovascular diseases [4]. In order to protect young people from developing cardiovascular disorders due to harmful usage of caffeine, the major concern should be focused on energy drinks consumption which contain high concentrations of caffeine. Also, the usage of few stimulants and alcohol beverages at the same time should be taken into consideration [5]. This article is based on the systemic reviews and meta-analysis and focused on the effect of caffeine to cardiovascular system.

**Keywords:** caffeine; coffee; energy drinks; cardiovascular system.

# Kofeinas ir jo poveikis kardiovaskulinei sistemai

Indrė Sasnauskaitė<sup>1</sup>, Vilija Grumuldytė<sup>1</sup>, Monika Liugailaitė<sup>1</sup>

*<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos Akademija*

## Santrauka

Kofeinas yra dažniausiai vartojamas psichostimuliatorius visame pasaulyje. Jis randamas kasdien vartojamuose populiariuose gėrimuose, tokiuose kaip kava, juodoji ar žalioji arbata bei energiniuose gėrimuose. Buvo atlikta daug tyrimų siekiant įvertinti kofeino, kaip farmakologinės medžiagos, daromą teigiamą ir neigiamą poveikį žmogaus sveikatai. Gauti rezultatai yra pakankamai kontraversiški ir autorių nuomonės išsiskyrė. Ankstesniuose tyrimuose buvo teigiama, kad nuolatinis kofeino vartojimas gali būti susijęs su širdies ir kraujagyslių bei kitų sistemų ligų rizikos padidėjimu, dabar situacija pasikeitė [1,2]. Kardiovaskulinės sistemos ligos yra viena pagrindinių mirties priežasčių pasaulyje, todėl neretai gydytojai, remdamiesi ankstesnėmis žiniomis, pataria kardiologiniams pacientams riboti suvartojamos kavos kiekį ar siūlo vartoti kavą be kofeino [3]. Tačiau Europos Kardiologų asociacija teigia, kad kasdienis vidutinių kofeino dozių vartojimas ne tik, kad nėra kenksmingas, tačiau yra susijęs su sumažėjusia kardiovaskulinių sutrikimų rizika [4]. Siekiant apsaugoti jaunas žmones nuo kardiovaskulinių sutrikimų dėl žalingo kofeino vartojimo, labiau reiktų atkreipti dėmesį į energinius gėrimus, kuriuose yra didelė kofeino koncentracija. Taip pat, derėtų atsižvelgti į kelių stimulantų ir alkoholio vartojimą kartu [5]. Šis straipsnis, paremtas apžvalginių studijų ir metaanalizių duomenimis, koncentruojasi į kofeino daromą poveikį kardiovaskulinei sistemai.

**Raktiniai žodžiai:** kofeinas; kava; energiniai gėrimai; širdies ir kraujagyslių sistema.

## Ižanga

Kofeinas – dažniausiai pasaulyje vartojamas psichostimuliuojantis. Ši farmakologiškai aktyvi medžiaga yra randama kavoje, arbatoje, gaiviuosiuose ir energiniuose gėrimuose. 2014 m. Lietuvoje buvo atliktas tyrimas dėl kofeino vartojimo paplitimo ir apklausti 1109 Lietuvos gyventojai. Sužinota, kad suaugusieji per dieną suvartoja 443 mg kofeino, paaugliai – 306 mg. 79,9 % suaugusiųjų (69,2 % paauglių) viso suvartoto kofeino sudarė kava. Kofeino dalis, gaunama iš energinių gėrimų, suaugusiesiems sudaro 4,5%, paaugliams – 9 %. nuo viso kofeino kiekio, gaunamo bendrai iš visų produktų. Lietuvoje 29% paauglių vartoja energinius gėrimus, o kitose Europos šalyse šis skaičius svyravo tarp 60 – 85% [6].

Kadangi kofeiną vartoja įvairaus amžiaus grupės (tiek paaugliai, tiek suaugusieji), visuomenėje ir gydytojų praktikoje kyla klausimai, kiek kofeino per dieną yra vartoti saugu vaikams ir paaugliams, kiek suaugusiesiems, ar kofeinas gali padidinti kraujospūdį ir sukelti permušimus bei išprovokuoti gyvybei grėsmingas aritmijas [7,8].

Taigi, apžvelgsime pagrindinius aspektus, koks yra kofeino poveikis širdies kraujagyslių sistemai ir kokia kofeino dozė yra rekomenduojama.

## FARMAKOKINETIKA

Išgėrus kofeino, jo maksimali koncentracija kraujyje pasiekama per 30 – 45 min. Bioprieinamumas yra beveik 100%, maistas lėtina absorbcijos greitį, bet nesumažina jos apimtį. Poveikis kardiovaskulinei sistemai turėtų grįžti į

pradinį lygį po 10 – 60 h, o kofeino pusinės eliminacijos periodas varijuoja nuo 2 iki 6 h, vaikams yra trumpesnis. Pasiskirstymo tūris yra 0,4 – 0,6 l/kg, ~ 40% kofeino prisijungia prie kraujo plazmos baltymų. Kofeinas kepenyse metabolizuojamas į tris aktyvius metabolitus: paraksantiną, teobrominą, teofiliną, o pašalinamas yra per inkstus [9].

Tyrime, kuriame analizuotas *CYP1A2* geno polimorfizmas, rasta, kad kofeino metabolizmo greitis gali būti svarbus veiksnys sprendžiant apie kavos vartojimo įtaką išeminei širdies ligai. Individai, kurių abu *CYP1A2* aleliai yra homozigotiniai, buvo greiti, o *CYP1A2\*1F* alelio nešiotojai lėti kofeino metabolizuotojai. Greitų metabolizuotojų grupėje nebuvo rasta ryšio tarp kavos vartojimo ir miokardo infarkto. O lėtiems metabolizuotojams buvo nustatytas nuo dozės priklausomas rizikos padidėjimas patirti miokardo infarktą (šansų santykis 0,99, 95% pasikliautinis intervalas 1,36, 1,64) atitinkamai geriant 2, 3, 4 ar daugiau kavos puodelius per dieną [9].

Hormoninė kontracepcija, nėštumo metu išskiriami estrogenai ir gestagenai slopina CYP1A2 fermento funkciją, todėl kofeino pusinės eliminacijos periodas pailgėja iki 16 h. Kofeinas pereina placentą ir patenka į motinos pieną. PSO nėščioms moterims rekomenduoja nevertoti daugiau nei 300 mg kofeino per parą dėl prieššlaikinio gimdymo, persileidimo, mažo gimimo svorio naujagimių rizikos. Šios būklės pastebėtos vartojant labai didelius kofeino kiekius (600 – 800 mg ir daugiau) [10,11].

Kadangi kava vartojama kelis kartus per dieną, didžiausia kofeino koncentracija būna vėlyvą popietę, o mažiausia anksti ryte [12].

#### FARMAKODINAMIKA IR POVEIKIS FIZIOLOGIJAI

Kofeinas yra metilksantinas, plačiai randamas gamtoje kaip augalų kilmės alkaloidas, kuris veikia kardiovaskulinės sistemos hemodinamiką ir elektrofiziologinę širdies funkciją. Ši medžiaga slopina fermentą fosfodiesterazę, didindama cAMP (ciklinio adenozinmonofosfato) kiekį ir gerina miokardo inotropinę funkciją: padidėja širdies minutinis tūris, suintensyvėja vainikinių arterijų kraujotaka. Kofeinas slopina adenozino receptorus, taip išvengiant neigiamo inotropinio adenozino sukeliama poveikio, palengvina noradrenalino atpalaidavimą iš simpatinių nervų galūnėlių, padidina miofilamentų jautrumą kalciumui. Didelės kofeino dozės padidina intraląstelinio kalcio koncentraciją inhibuojant jo patekimą į sarkoplazminį tinklą, o mažos dozės skatina kalcio išleidimą iš sarkoplazminio tinklo. Intraląstelinio kalcio padidėjimas gali sukelti prieširdines aritmijas, nes sustiprinamas prieširdinio ritmo vedlio ląstelių automatizmas ir podepoliarizacinis triggerinis aktyvumas Tiesioginis arterinį kraujo spaudimą didinantis poveikis susijęs su vazokonstrikcija dėl CNS stimuliuojamo simpatinės nervų sistemos aktyvumo ir katecholaminų išsiskyrimo [13,14].

Kaip psichostimuliacijos, kofeinas skatina dopamino ir norepinefrino atpalaidavimą, suaktyvindamas įvairias galvos smegenų sritis. Kofeinas sukelia švelnią euforiją, sumažėjusio

nuovargio jausmą, padidėjusį budrumą ir minčių antplūdį. Kofeinas tiesiogiai didina skrandžio sulčių sekreciją [3].

#### ENERGINIAI GĖRIMAI

Energiniai gėrimai, kuriuose yra kofeino, kelia problemas jaunesnio amžiaus žmonėms. Jie dažnai vartojami sportininkų, studentų, mokinių, pareigūnų, savaitgalį daug darbų pasiliekančių žmonių [2,15,16]. Reklamoje, kuri dažniausiai nukreipta į paauglius ir jaunuolius, teigiama, kad jie utopiškai padidina darbo našumą. Energiniai gėrimai, turintys didelę kofeino ir kitų stimuliantų koncentraciją, gali sukelti sunkų nepageidaujamą poveikį [2,13,17].

Remiantis valstybine maisto ir veterinarijos tarnyba, energiniai gėrimai yra apibrėžiami kaip nealkoholiniai gėrimai, kuriuose galima rasti daugiau kaip 150 mg/l kofeino [18]. Taigi, kofeino koncentracija energiniuose gėrimuose yra didesnė nei arbatoje arba kavoje [19].

Proaritmijos poveikis gali būti sukeltas dėl kitų energiją didinančių medžiagų, tokių kaip guarana, ženšenis, johimbinas, efedra ir kartu vartojamo alkoholio, arba narkotinių medžiagų. Guarana ypač pasižymi didesne kofeino koncentracija nei kavos, be to, turi teofilino, kuris taip pat pasižymi stimuliuojančiomis savybėmis [20,21].

Literatūroje daugėja aprašomų atvejų, kai energiniai gėrimai išprovokuoja aritmijas jauniems žmonėms, kurie yra be struktūrinės širdies pažeidimo [22]. Tai ypač svarbu jaunuoliams, nes jie gali sirgti dar nedideliu kanalopatijomis [23]. Sveikiems kofeino vartotojams pasireiškė tokie pavojingi ritmo sutrikimai, kaip prieširdžių

virpėjimas, supraventrikulinė tachikardija, skilvelinė tachikardija. Trys ketvirtadaliai tiriamųjų, kurie suvartodavo daugiau nei du vienetus energinių gėrimų per dieną, skundėsi širdies plakimo epizodais 24 valandų bėgyje, lyginant su tais, kurie vartodavo energinius gėrimus rečiau, minėtas simptomas pasireiškė 12% vartotojų ( $p < 0,001$ ) [24].

Be to, yra tiriama, jog energiniai gėrimai mažina širdies susitraukimo dažnio (ŠSD) variabiliškumą ir ilgina QT intervalą. Pastebėta, jog pacientai, kurie serga ilgo QT sindromu, turi vengti energinių gėrimų vartojimo, nes yra užfiksuoti pavojingi atvejai, kai QT intervalas prailgėja daugiau nei 500 ms pavartojus minėto gėrimo [25]. Taip pat yra pavienių pranešimų, kai asmenims dėl šalutinio energinių gėrimų poveikio buvo diagnozuoti įgimti ilgo QT ir Brugados sindromai [26]. Svarbu paminėti, jog energiniuose gėrimuose yra ne tik kofeino, bet ir kitų medžiagų, kurios gali būti atsakingos už QT intervalo ilginimą. Dvigubai aklame eksperimentiniame tyrime buvo įtraukti 18 sveikų žmonių, kurie vartojo energinius gėrimus arba kofeino turintį kitą gėrimą. Abiejuose gėrimuose kofeino koncentracija buvo vienoda ir sudarė po 320 mg kofeino, tačiau statistiškai reikšmingas QT prailgėjimas buvo stebimas toje grupėje, kurie vartojo energinius gėrimus ( $p=0,02$ ) [27].

Pacientai, kuriems yra nustatyta struktūrinė širdies liga ir prieširdžių virpėjimas, energinius gėrimus taip pat turi riboti, nes gali sukelti protrombozinę būklę [7]. Reikšmingą trombocitų agregaciją, vartojant energinius gėrimus, indukuoja arachidono rūgštis ir endotelio disfunkcija [28]. Šia

problema taip pat susidomėjo Amerikos maisto ir vaistų administracija bei, siekiant apsaugoti pažeidžiamus vartotojus, perklasifikavo energinius gėrimus, kurie iki tol buvo priskirti prie maisto papildų. Be to, tarptautinės organizacijos rekomenduoja, jog pacientai, kurie serga kardiovaskulinėmis ligomis ir vartoja medikamentus, privalo būti atsakingi ir išsiaiškinti, dėl vaistų sąveikos su vartojamu kofeinu. Net sveikiems vartotojams, nerekomenduojama per dieną išgerti daugiau nei vieną vienetą energinio gėrimo [20,29].

### ŠIRDIES RITMO SUTRIKIMAI

Nepaisant paplitusios nuomonės, kad kofeinas gali išprovokuoti ritmo sutrikimus, remiantis dabartiniais duomenimis, kofeino kiekis, kuris vartojamas įprastai (iki 400 mg per dieną, tai yra apytiksliai iki 5 puodelių kavos per dieną), nesukelia aritmijų [20]. Tačiau yra kofeino vartotojų, kurie yra jautresni šios medžiagos poveikiui. Didesnė rizika kyla tiems žmonėms, kurie serga širdies ligomis ir nesaikingai vartoja daug kofeino turinčius gėrimus [5]. Taip pat, pacientai, kuriems yra didesnis aritmijų pavojus dėl kitų priežasčių, privalo rinktis mažesnes kofeino dozes, kurios yra saugios [30].

Remiantis duomenimis iš didelių kohortinių ir atvejo kontrolės tyrimų, reguliarus kofeino vartojimas nekoreliuoja su aritmijų rizika [30–32]. Septyniose metaanalizėse, kuriose buvo įtraukta daugiau nei 100000 tiriamųjų, kofeino vartojimas nebuvo susijęs su padidėjusia prieširdžių virpėjimo rizika (šansų santykis 0,92; 95% pasikliautinis intervalas 0,82-1,04) [31]. Taip pat, daugiau nei 130000 tiriamųjų, kurie dalyvavo “the Kaiser

Permanente Medical Care” programoje, vidutiniai kavos vartotojai (nuo 1 iki 3 puodelių per dieną) neturėjo didesnės rizikos būti stacionarizuotiems dėl aritmijų epizodų nei kontrolinė grupė, kuri nevarėjo kavos (žalos santykis 0,93; 95% pasikliautinis intervalas 0,84-1,02). Be to, tiriamieji, kurie varėjo kavą dažniau nei 4 puodelius per dieną, turėjo mažesnę riziką patekti į stacionarą dėl aritmijų nei tie, kurie nevarėjo kavos (žalos santykis 0,82; 95% pasikliautinis intervalas 0,73-0,93) [30].

Perspektyviajame tyrime apie širdies ir kraujagyslių sveikatą, buvo įtraukti vyresnio amžiaus tiriamieji, kuriems buvo vertinamas mitybos produktų vartojimas (taip pat ir tų produktų, kuriuose buvo daug kofeino). Remiantis elektrokardiografiniais visos paros (Holterio monitoravimo) duomenimis, nebuvo rasta statistiškai reikšmingo skirtumo tarp priešlaikinių supraventrikulinių arba ventrikulinių kompleksų vertinant tiriamųjų grupes pagal suvartojamo kofeino kiekį [33].

Reikia prisiminti, kad didesnės kofeino dozės gali veikti proaritmškai. Pavyzdžiui, buvo atliktas tyrimas su pelėmis, kuriame stebėjo 15 mg/kg/min. kofeino poveikį: simpatinė nervų sistema buvo paveikta taip, kad kilo sinusinė tachikardija su skilvelinėmis ekstrasistolėmis, kurios virto skilvelių virpėjimu visoms tiriamosioms pelėms. Šis žalingas efektas buvo dalinai koreguotas beta adrenoblokatoriais [34].

Antiaritminį kofeino poveikį gali skatinti neselektyvus adenosino A1 ir A2A receptorių blokavimas [35]. Adenosinas, kuris greitai patenka į organizmą, sutrumpina refrakterinį laikotarpį ir

gali išprovokuoti prieširdžių virpėjimą [36]. Tačiau kofeinas esantis kavoje ir polifenoliai pasižymi antioksidacinėmis savybėmis, kurios gali surišti reaktyviuosius oksidantus, atsakingus už prieširdžių remodeliaciją ir prieširdžių virpėjimą. Kavos antioksidacinis veikimas trunka ilgiau nei juodos ar žalios arbatos, lyginant standartinius puodelius, atitinkamai: nuo 292 iki 948 min., nuo 67 iki 277 min. ir nuo 6 iki 78 min. Taigi, yra aprašomų mechanizmų, kurie gali tiek sustiprinti, tiek sumažinti proaritmiją [37].

Tiriamiesiems, kuriems buvo skiriama 5 mg/kg kofeino *per os* apie 57 min. prieš kateterinės abliacijos procedūrą dėl simptomatinės supraventrikulinės tachikardijos, nebuvo nustatyta pokyčių elektrokardiogramoje vertinant prieširdžių ir skilvelių refrakterinį laikotarpį bei poveikį supraventrikulinei tachikardijai [38]. Taip pat, vienkartinė didelė kofeino dozė (400 mg), sekant pakitimus elektrokardiogramoje, nesukėlė nei P dantelio trukmės, nei morfologijos pokyčių. Remiantis atliktais klinikiniais tyrimais ir vertinant prieširdžių ir skilvelių elektrofiziologines savybes, žalingas kofeino poveikis nebuvo įrodytas [39].

Kitame perspektyviniame tyrime, kuriame dalyvavo 22 pacientai, turintys praeityje užfiksuotą supraventrikulinę tachikardiją ar patyrę prieširdžių virpėjimo epizodus, suvarėjo 275 mg kofeino valandą prieš atliekant elektrofiziologinį ištyrimą. Galimybė sukelti aritmiją nepakito dešimčiai pacientų, padidėjo šešiams ir sumažėjo šešiams [3].

Populiacijos tyrimai rodo, kad didėjant suvartojamo kofeino kiekiui, mažėja prieširdžių virpėjimo epizodų. Tiriant atsitiktinius prieširdžių virpėjimo epizodus beveik 14 metų, jie rečiau

pasireiškė pacientams, kurie nuolat vartojo kavą, nepriklausomai nuo suvartojamo kofeino kiekio. Be to, metaanalizėje buvo nustatyta, jog tiriamieji, vartojantys 300 mg kofeino per dieną, savo riziką patirti prieširdžių virpėjimą sumažina 6% [40]. Metaanalizėje, kurioje buvo įtraukti beveik 116 tūkstančių respondentų, prieširdžių virpėjimo rizika sumažėjo 13% [31].

#### ŠIRDIES SUSITRAUKIMŲ DAŽNIO VARIABILIŠKUMAS

Širdies susitraukimų dažnio variabiliškumas tarp nuolatinių kofeino ar kavos vartotojų tiriamas daugelyje studijų. Sisteminiuose apžvalgoje, apimančioje 12 tyrimų, vertinančių efektą, vartojant kofeiną 400 – 500 mg dozėmis per dieną, nebuvo rasta patikimo ryšio su širdies susitraukimų dažnio variabiliškumo kitimu. Tyrimai rodo, kad vartojant 400 mg kofeino per dieną, sveiko asmens širdies variabiliškumo didėjimas nesusijęs su kofeinu. Tyrime, lyginusiam kofeino poveikį vyrams ir berniukams, rasta, kad berniukams po 5 mg/kg kofeino vartojimo statistiškai reikšmingai sumažėjo ŠSD [41].

#### ARTERINIS KRAUJO SPAUDIMAS IR KOFEINO POVEIKIS

Kofeino poveikis kraujo spaudimo didinimui priklauso nuo jo vartojimo įpročių. Retai kofeino produktus naudojančiams asmenims kraujo spaudimas gali pakilti per 10 mmHg, kas rečiau pastebima tarp nuolatos kofeiną vartojančių žmonių, kuriems padidėjusio kraujospūdžio efekto gali ir nebūti. Tai yra susiję su tolerancijos kofeinui išsivystymu [42,43].

Atsižvelgiant į poveikį, sukliamą retai kavą geriantiems asmenims, kofeinas gali sąlygoti ir stipresnį kraujospūdžio padidėjimą stresinėse situacijose, pavyzdžiui dirbant. Apskritai kofeinas didesnę įtaką kraujo spaudimui daro į hipertenziją linkusiems žmonėms. Tarp padidėjusių kraujospūdį turinčių asmenų atlikta 5 tyrimų apžvalga parodė, kad 200 – 300 mg kofeino per dieną suvartojimas, sąlygojo vidutiniškai 8,1 mmHg sistolinio ir 5,7 mmHg diastolinio spaudimo padidėjimą [1]. Lyginant su optimaliu kraujospūdžiu, pacientams, sergantiems arterine hipertenzija, kofeino vartojimas kraujo spaudimą didina daugiau nei 1,5 karto [44]. Hipertenzinis poveikis dažniau pastebimas vyresnio amžiaus žmonių grupėje, turintiems padidėjusį kraujo spaudimą. Vyresniems pacientams, turintiems padidėjusį kraujo spaudimą, nuolatinis kavos vartojimas daugiau nei 3 puodelius per dieną yra susijęs su nekontroliuojamu kraujospūdžiu, kas pastebėta ambulatoriniu 24 valandų kraujo spaudimo stebėjimu [1].

Ilgalaikio kofeino vartojimo poveikis kraujospūdžiui yra mažiau aiškus, tačiau egzistuoja galimybė, kad toks įprotis menkai, tačiau jį vis tiek didina. Literatūros duomenimis, vienoje sisteminiuose apžvalgoje ir metaanalizėje iš 10 klinikinių atsitiktinių imčių tyrimų ir penkių kohortinių studijų nebuvo rasta pastovaus ir ilgalaikio kofeino vartojimo poveikio kraujospūdžio ir rizikos arterinei hipertenzijai atsirasti didėjimui. Tačiau atsižvelgiant į kitų autorių dviejų metaanalizių duomenis, teigiama, kad tokio pobūdžio kofeino produktų vartojimas nežymiai didina kraujo spaudimą. Pirmojoje buvo nustatytas sistolinio ir diastolinio kraujospūdžio

padidėjimas atitinkamai – 1,2 ir 0,49 mmHg. Kitoje metaanalizėje, sudarytoje iš šešių perspektyvinių kohortinių studijų, bendrai trukusių 6 metus, santykinė rizika arterinei hipertenzijai atsirasti buvo 1,09 (95% pasikliautinis intervalas 1,01-1,18), 1,07 (95% pasikliautinis intervalas 0,96-1,20), ir 1,08 (95% pasikliautinis intervalas 0,96-1,21), atitinkamai suvartojant 1 – 3, 3 – 5 ir daugiau nei 5 puodelius per dieną, lyginant su mažiau nei 1 kavos puodelių per dieną. Toks pats kraujospūdžio sumažėjimas stebimas, kai nuolatiniai kavos vartotojai nustoja gerti kavą ar pereina prie kavos be kofeino.

Kraujo spaudimo didėjimas vartojant kavą gali būti paaiškintas ne tik dėl joje esančio kofeino poveikio. Vienoje studijoje, kurioje dalyvavo 15 savanorių (6 nuolatiniai kavos vartotojai ir 9 nenuolatiniai), intraveniškai buvo suleistas kofeinas, kuris aktyvino simpatinę nervų sistemą ir didino spaudimą abejose grupėse vienodai, o kava su kofeinu kraujospūdį padidino tik retai kavą geriantiems savanoriams, nepaisant to, kad plazmoje kofeino koncentracijos po kavos buvo vienodos [45]. Be to, nepastoviai kavą vartojantiems savanoriams buvo nustatyti tokie patys kraujospūdžio padidėjimai ir simpatinės nervų sistemos aktyvumas tiek po kavos su kofeinu, tiek be jo. Arbatos vartojimas neturi reikšmingos įtakos kraujo spaudimui. Metaanalizėje iš 5 studijų, arbatos vartojimas 343 asmenims nesukėlė kraujo spaudimo pokyčių, vidutiniškai arbatą geriant 4 savaites [46].

Manoma, kad kraujo spaudimo didėjimo atsakas iš dalies susijęs su kofeino farmakokinetika kiekviename organizme individualiai. Tai buvo

pastebėta vienoje studijoje, kurioje buvo įtraukti normotenziniai nuolatiniai kavos vartotojai, kurie pirmą kartą išgėrė kavos, praėjus 4,5 kofeino eliminacijos pusiniams periodams. Jiems kraujospūdžio padidėjimas buvo atvirkščiai proporcingas bazinei plazmos kofeino koncentracijai [47].

Dauguma tyrimų kalba apie kofeino įtaką kraujo spaudimui, ypač jau turintiems problemų su kraujospūdžiu asmenims, tačiau sveikiems ir gerą kontroliuojamą arterinį kraujo spaudimą turintiems asmenims, kavos vartojimas greičiausiai yra saugus, nors ši hipotezė reikalauja tolesnių tyrimų ir patvirtinimų [44,48].

Apibendrinant, kofeino vartojimo vaidmuo kraujospūdžio reguliacijai vis dar laikomas kontraversišku. Remiantis Europos Hipertenzijos Draugijos ir Europos Kardiologijos Draugijos gairėmis arterinės hipertenzijos gydymui, kavos vartojimo skatinimas ar priešingai, draudimas, nerekomenduojamas dėl nepakankamos daugumos atliktų studijų kokybės [48].

#### KOFEINO POVEIKIS DIUREZEI

Kofeinas ir su juo susiję metilksantinų dariniai, vartojami didesnėmis dozėmis gali turėti diurezinį efektą. Literatūros apžvalgos teigimu, kofeino suvartojimas 250 – 300 mg doze, kuri atitinka 2 – 3 puodelius kavos ar 3 – 8 puodelius arbatos, sukelia trumpalaikį diurezinį poveikį asmenims, nevartojusiems kofeino kelias dienas ar savaites. Tolerancija diureziniam efektui atsiranda reguliariai kavą ar arbatą vartojantiems asmenims. Kitos literatūros atlikto tyrimo duomenimis, taip pat buvo nustatyta, didelėmis dozėmis vartojamas



kofeinas sukelia greitą diurezinį efektą, tačiau vartojant mažomis dozėmis tokio efekto nestebima [49]. Kofeino kiekiai, randami įprastose kavos ar arbatos porcijose bei gazuotuosiuose gėrimuose turi tik mažą įtaką diurezės suaktyvėjimui [19].

#### KOFEINO POVEIKIS AORTAI

Aortos standumas yra labai svarbus veiksnys, sąlygojantis kardiovaskulinės sistemos veiklą ir rizikos jai atsiradimą. Kofeinas ženkliai didina arterijų sienelių standumą, ypač jei žmogus yra rūkantis. 200 mg kofeino (2 puodeliai kavos) padidina pulsinį bangos greitį 0,33 m/s, o rūkantiems žmonėms net 0,85 m/s [50].

#### KOFEINO ĮTAKA LIPIDAMS

Kavos vartojimo efektas serumo lipidų sudėčiai ir kraujagyslių funkcijai nėra iki galo aiškus. Manoma, kad kavos vartojimas gali būti susijęs su bendrojo cholesterolio padidėjimu. Kohortinės studijos, atliktos Amerikoje, kurioje dalyvavo 132 000 žmonių teigimu, nebuvo nustatytas ryšys tarp filtruotos kavos su kofeinu ar be kofeino vartojimo ir bendrojo cholesterolio, mažo tankio lipoproteinų ar didelio tankio lipoproteinų koncentracijų kraujo serume [8].

Vis dėlto, padidėjusiai lipidų koncentracijai kraujyje įtakos gali turėti nefiltruotos kavos vartojimas, kurioje yra lipidinių junginių, tokių kaip kafestolis ar kaveolis, kuris filtruotoje kavoje yra pašalinamas per filtrą. Taigi lipidų koncentracijos pokyčiai serume yra daugiau susiję su kavoje esančiomis kitomis medžiagomis, o ne tiesiogiai su kofeinu. Vienos studijos teigimu, kasdienis 4 – 6 puodelių nefiltruotos kavos vartojimas, per 9 savaites padidino bendro

cholesterolio kiekį 0,48 mmol/l, mažo tankio lipoproteinų kiekį 0,39 mmol/l, tačiau nedarė įtakos didelio tankio lipoproteinų koncentracijai. Toks pat filtruotos kavos kiekio vartojimas turėjo vienodą efektą serumo lipidams kaip jos visai nevartojant. Rodrigues ir kitų atliktoje sisteminėje apžvalgoje taip pat teigiama, kad įvairios su kardiovaskuline sistema susijusios problemos, tarp jų ir lipidų padidėjimas, daugiausia susijęs su nefiltruotos kavos vartojimu [51].

Nepaisant įvairių nuomonių apie kavos ir kofeino poveikį kardiovaskulinei sistemai, naujausios metaanalizės duomenimis, į kurią įtraukta 31 studija ir daugiau nei 1,5 milijono žmonių, tarp kurių buvo 180000 įvairių mirčių, 34000 susijusių su kardiovaskuline sistema ir 40000 mirčių nuo vėžio, neigiamo kofeino poveikio nenustatyta. Ši studija tik patvirtina vis atsirandančius įrodymus apie teigiamą kofeino poveikį širdies ir kraujagyslių sistemai. Metaanalizė rodo įvairių ir su kardiovaskuline sistema susijusių mirčių sumažėjimą tarp kavą vartojančių žmonių tiek rūkančiųjų, tiek nerūkančiųjų grupėse [1].

#### APIBENDRINIMAS

Nors daugelis gydytojų pataria negerti dažnai kavos, sergant širdies ir kraujagyslių ligomis, atsiranda naujų tyrimų, kuriuose ne tik nerandama reikšmingo ryšio tarp širdies ir kraujagyslių ligų bei mažomis dozėmis vartojamo kofeino, bet ir aprašomos naudingos sveikatai kofeino savybės [1,3,4,52]. Pagal Europos maisto saugumo tarnybos ataskaitą kasdien suvartojamo iš įvairių šaltinių kofeino dozė iki 400 mg (5 kavos puodelių atitikmuo) sveikiems suaugusiems, 200 mg nėščiosioms ir 3 mg/kg vaikams turėtų būti

saugi [53]. Tačiau esant įvairioms širdies ligoms, reikėtų atsižvelgti į paciento būklę, gretutines ligas bei gyvensenos įpročius ir rekomendacijas

pritaikyti individualiai, ypač vengiant energinių gėrimų [9,40]

### Literatūros šaltiniai

- Rodríguez-Artalejo F, López-García E. Coffee Consumption and Cardiovascular Disease: A Condensed Review of Epidemiological Evidence and Mechanisms. Vol. 66, Journal of Agricultural and Food Chemistry. American Chemical Society; 2018. p. 5257–63.
- Al-Shaar L, Vercammen K, Lu C, Richardson S, Tamez M, Mattei J. Health effects and public health concerns of energy drink consumption in the United States: A mini-review. Vol. 5, Frontiers in Public Health. Frontiers Media S. A; 2017.
- Glatter KA, Myers R, Chiamvimonvat N. Recommendations regarding dietary intake and caffeine and alcohol consumption in patients with cardiac arrhythmias: What do you tell your patients to do or not to do? *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2012 Oct;14(5):529–35.
- Higher coffee consumption associated with lower risk of death [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://www.escardio.org/The-ESC/Press-Office/Press-releases/higher-coffee-consumption-associated-with-lower-risk-of-death>
- Mattioli AV. Beverages of daily life: Impact of caffeine on atrial fibrillation. *J Atr Fibrillation.* 2014 Aug 1;7(2).
- Stukas R, Dobrovolskij V. Kofeino turinčių produktų vartojimas Lietuvoje. *Visuomenės Sveik.* 2014;priedas NR:40–5.
- Mangi MA, Rehman H, Rafique M, Illovsky M. Energy Drinks and the Risk of Cardiovascular Disease: A Review of Current Literature. *Cureus.* 2017 Jun 7;9(6).
- Lopez-Garcia E, Van Dam RM, Willett WC, Rimm EB, Manson JAE, Stampfer MJ, Rexrode KM, Hu FB. Coffee consumption and coronary heart disease in men and women: A prospective cohort study. *Circulation.* 2006 May;113(17):2045–53.
- Cornelis MC, El-Soheily A, Kabagambe EK, Campos H. Coffee, CYP1A2 genotype, and risk of myocardial infarction. *J Am Med Assoc.* 2006 Mar 8;295(10):1135–41.
- Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MFF, Pan A, Van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: A categorical and dose-response meta-analysis of prospective

- studies. *Public Health Nutr.* 2016 May 1;19(7):1233–44.
11. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MFF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: A systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med* [Internet]. 2014 Dec 19 [cited 2020 May 23];12(1):174. Available from: <http://bmcmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12916-014-0174-6>
  12. Robertson D, Wade D, Workman R, Woosley RL, Oates JA. Tolerance to the humoral and hemodynamic effects of caffeine in man. *J Clin Invest.* 1981 Apr 1;67(4):1111–7.
  13. Somers KR, Svatikova A. Cardiovascular and Autonomic Responses to Energy Drinks—Clinical Implications. *J Clin Med* [Internet]. 2020 Feb 5;9(2):431. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/431>
  14. Noordzij M, Uiterwaal CS, Arends LR, Kok FJ, Grobbee DE, Geleijnse JM. Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens* [Internet]. 2005 May [cited 2020 May 23];23(5):921–8. Available from: <http://journals.lww.com/00004872-200505000-00003>
  15. Terry-McElrath YM, O'Malley PM, Johnston LD. Energy drinks, soft drinks, and substance use among united states secondary school students. *J Addict Med.* 2014;8(1):6–13.
  16. Manchester J, Eshel I, Marion DW. The Benefits and Risks of Energy Drinks in Young Adults and Military Service Members. *Mil Med.* 2017 Jul;182(7):e1726–33.
  17. Breda JJ, Whiting SH, Encarnação R, Norberg S, Jones R, Reinap M, Jewell J. Energy drink consumption in Europe: A review of the risks, adverse health effects, and policy options to respond. Vol. 2, *Frontiers in Public Health.* Frontiers Media S. A; 2014.
  18. Energinis gėrimas | Valstybinė maisto ir veterinarijos tarnyba [Internet]. [cited 2020 May 24]. Available from: <https://vmvt.lt/maisto-sauga/maisto-produktai/nealkoholiniai-gerimai/energinis-gerimas>
  19. Lisko JG, Lee GE, Kimbrell JB, Rybak ME, Valentin-Blasini L, Watson CH. Caffeine Concentrations in Coffee, Tea, Chocolate, and Energy Drink Flavored E-liquids. *Nicotine Tob Res.* 2017;19(4):484.
  20. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and Arrhythmias: Time to Grind the Data. Vol. 4, *JACC: Clinical Electrophysiology.* Elsevier Inc; 2018. p. 425–32.
  21. Anderson C, Anderson D, Harre N, Wade N. Case Study: Two Fatal Case Reports of Acute Yohimbine Intoxication. *J Anal*

- Toxicol. 2013 Oct 1;37(8):611–4.
22. Hammond D, Reid JL, Zukowski S. Adverse effects of caffeinated energy drinks among youth and young adults in Canada: a Web-based survey. *C Open*. 2018 Jan 9;6(1):E19–25.
23. Temple JL. Review: Trends, Safety, and Recommendations for Caffeine Use in Children and Adolescents. Vol. 58, *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. Elsevier Inc.; 2019. p. 36–45.
24. Voskoboinik A, Kalman JM, Kistler PM. Caffeine and Arrhythmias Time to Grind the Data. 2018 [cited 2020 May 5]; Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jacep.2018.01.012>
25. Winniford MD. Energy Drinks: Another Cause of QT Prolongation? [Internet]. Vol. 8, *Journal of the American Heart Association*. American Heart Association Inc.; 2019 [cited 2020 May 23]. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.119.012833>
26. Gray B, Ingles J, Medi C, Driscoll T, Semsarian C. Cardiovascular Effects of Energy Drinks in Familial Long QT Syndrome: A Randomized Cross-Over Study. *Int J Cardiol* [Internet]. 2016 [cited 2020 May 23];231:150–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.12.019>
27. Fletcher EA, Lacey CS, Aaron M, Kolasa M, Occiano A, Shah SA. Randomized controlled trial of high-volume energy drink versus caffeine consumption on ECG and hemodynamic parameters. *J Am Heart Assoc*. 2017 May 1;6(5).
28. Pommerening MJ, Cardenas JC, Radwan ZA, Wade CE, Holcomb JB, Cotton BA. Hypercoagulability after energy drink consumption. In: *Journal of Surgical Research*. Academic Press Inc.; 2015. p. 635–40.
29. Shah SA, Szeto AH, Farewell R, Shek A, Fan D, Quach KN, Bhattacharyya M, Elmiari J, Chan W, O'Dell K, Nguyen N, McGaughey TJ, Nasir JM, Kaul S. Impact of High Volume Energy Drink Consumption on Electrocardiographic and Blood Pressure Parameters: A Randomized Trial. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2019 Jun 4 [cited 2020 May 23];8(11). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.118.011318>
30. Klatsky A. Coffee, Caffeine, and Risk of Hospitalization for Arrhythmias. *Perm J*. 2011 Jul 1;15(3):19.
31. Caldeira D, Martins C, Alves LB, Pereira H, Ferreira JJ, Costa J. Caffeine does not increase the risk of atrial fibrillation: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Vol. 99, *Heart*. Heart; 2013. p. 1383–9.
32. Thelle DS. Coffee, caffeine and atrial

- fibrillation. *Eur J Prev Cardiol* [Internet]. 2018 Jul 29 [cited 2020 May 24];25(10):1053–4. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2047487318778650>
33. Dixit S, Stein PK, Dewland TA, Dukes JW, Vittinghoff E, Heckbert SR, Marcus GM. Consumption of caffeinated products and cardiac ectopy. *J Am Heart Assoc*. 2016;5(1).
  34. Willson C. The clinical toxicology of caffeine: A review and case study. Vol. 5, *Toxicology Reports*. Elsevier Inc.; 2018. p. 1140–52.
  35. Górska AM, Gołembiowska K. The Role of Adenosine A1 and A2A Receptors in the Caffeine Effect on MDMA-Induced DA and 5-HT Release in the Mouse Striatum. *Neurotox Res*. 2015;27(3):229–45.
  36. Szentmiklosi A, Galajda Z, Cseppento A., Gesztelyi R, Susan Z, Hegyi B, Nanasi P. The Janus Face of Adenosine: Antiarrhythmic and Proarrhythmic Actions. *Curr Pharm Des*. 2014 Oct 30;21(8):965–76.
  37. Richelle M, Tavazzi I, Offord E. Comparison of the antioxidant activity of commonly consumed polyphenolic beverages (coffee, cocoa, and tea) prepared per cup serving. *J Agric Food Chem*. 2001;49(7):3438–42.
  38. Lemery R, Pecarskie A, Bernick J, Williams K, Wells GA. A prospective placebo controlled randomized study of caffeine in patients with supraventricular tachycardia undergoing electrophysiologic testing. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2015 Jan 1;26(1):1–6.
  39. Fabrizio C, Desiderio M, Coyne RF. Electrocardiogram Abnormalities of Caffeine Overdose. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2020 May 2];9(7). Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCEP.115.003088>
  40. Cheng M, Hu Z, Lu X, Huang J, Gu D. Caffeine Intake and Atrial Fibrillation Incidence: Dose Response Meta-analysis of Prospective Cohort Studies. Vol. 30, *Canadian Journal of Cardiology*. Pulsus Group Inc.; 2014. p. 448–54.
  41. Turley KR, DeSisso T, Gerst JW. Effects of caffeine on physiological responses to exercise: Boys versus men. *Pediatr Exerc Sci*. 2007 Nov 1;19(4):481–92.
  42. Connahan LE, Ott CA, Barry VW. Effect of Caffeine on near Maximal Blood Pressure and Blood Pressure Recovery in Physically-Active, College-Aged Females. *Int J Exerc Sci* [Internet]. 2017 [cited 2020 May 24];10(2):266–73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28344739>
  43. Lara B, Ruiz-Moreno C, Salinero JJ, Coso J Del. Time course of tolerance to the performance benefits of caffeine. *PLoS One*. 2019 Jan 1;14(1).
  44. Steffen M, Kuhle C, Hensrud D, Erwin PJ,

- Murad MH. The effect of coffee consumption on blood pressure and the development of hypertension: A systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *Journal of Hypertension*. *J Hypertens*; 2012. p. 2245–54.
45. Corti R, Binggeli C, Sudano I, Spieker L, Hänseler E, Ruschitzka F, Chaplin WF, Lüscher TF, Noll G. Coffee acutely increases sympathetic nerve activity and blood pressure independently of caffeine content role of habitual versus nonhabitual drinking. *Circulation*. 2002 Dec 3;106(23):2935–40.
  46. Taubert D, Roesen R, Schömig E. Effect of cocoa and tea intake on blood pressure: A meta-analysis. Vol. 167, *Archives of Internal Medicine*. *Arch Intern Med*; 2007. p. 626–34.
  47. Noguchi K, Matsuzaki T, Sakanashi M, Hamadate N, Uchida T, Kina-Tanada M, Kubota H, Nakasone J, Sakanashi M, Ueda S, Masuzaki H, Ishiuchi S, Ohya Y, Tsutsui M. Effect of caffeine contained in a cup of coffee on microvascular function in healthy subjects. *J Pharmacol Sci*. 2015 Feb 1;127(2):217–22.
  48. De Giuseppe R, Di Napoli I, Granata F, Mottolese A, Cena H. Caffeine and blood pressure: A critical review perspective. *Nutr Res Rev*. 2019 Dec 1;32(2):169–75.
  49. Seal AD, Bardis CN, Gavrieli A, Grigorakis P, Adams JD, Arnaoutis G, Yannakoulia M, Kavouras SA. Coffee with High but Not Low Caffeine Content Augments Fluid and Electrolyte Excretion at Rest. *Front Nutr* [Internet]. 2017 Aug 18 [cited 2020 May 24];4:40. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnut.2017.00040/full>
  50. Vlachopoulos C, Kosmopoulou F, Panagiotakos D, Ioakeimidis N, Alexopoulos N, Pitsavos C, Stefanadis C. Smoking and caffeine have a synergistic detrimental effect on aortic stiffness and wave reflections. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Nov 2;44(9):1911–7.
  51. Agudelo-Ochoa GM, Pulgarín-Zapata IC, Velásquez-Rodríguez CM, Duque-Ramírez M, Naranjo-Cano M, Quintero-Ortiz MM, Lara-Guzmán OJ, Muñoz-Durango K. Coffee Consumption Increases the Antioxidant Capacity of Plasma and Has No Effect on the Lipid Profile or Vascular Function in Healthy Adults in a Randomized Controlled Trial. *J Nutr*. 2016 Mar 1;146(3):524–31.
  52. Zhang Z, Hu G, Caballero B, Appel L, Chen L. Habitual coffee consumption and risk of hypertension: A systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Am J Clin Nutr*. 2011 Jun 1;93(6):1212–9.
  53. Scientific Opinion on the safety of caffeine. *EFSA J*. 2015 May 1;13(5).