

Взаимодействие лекарственных средств и кофе

А.П. Переверзев^{✉1}, О.Д. Остроумова^{1,2}

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Кофе – самый широко потребляемый напиток в мире. Около 80% населения мира принимают кофе и другие кофейные продукты ежедневно, а для жителей Финляндии, Норвегии, Исландии и Северной Америки данный показатель достигает 90% случаев. Кофе состоит из большого числа химических компонентов, в том числе кофеина, хлорогеновых кислот, дитерпенов и тригонеллинов, которые являются наиболее биологически активными и наиболее важными составляющими напитка. Прием кофе одновременно с лекарственными средствами (ЛС) может влиять на их фармакокинетический профиль, изменяя процесс абсорбции, степень растворения, уровень кислотности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), влияя на состояние проницаемости мембран клеток ЖКТ, на время транзита пищи по ЖКТ за счет образования нерастворимых комплексов и ингибирования глюкозо-6-фосфатазы. Кофе может снизить всасывание в кишечнике неорганических соединений, препаратов железа, кальция, а также некоторых органических соединений (глюкоза, витамин D и др.) в случае их одновременного приема с кофе. Употребление большого количества кофе за счет активного диуреза может также способствовать усилению выведения из организма электролитов (в том числе натрия, хлоридов) и витаминов. Еще одним потенциальным типом взаимодействия ЛС и кофе является фармакодинамический тип (на уровне рецепторов и фармакологических эффектов). Например, в инструкциях по медицинскому применению ЛС – антагонистов адренергических рецепторов (например, салбутамола, салметерола, эпинефрина) и метилксантинов (аминофиллина, теофиллина) содержится информация о том, что совместный прием кофе способствует дополнительной стимуляции центральной нервной системы и усиливает их токсичность. Специалистам практического здравоохранения следует знать и обязательно учитывать потенциальные взаимодействия ЛС и кофе и обеспечить соответствующий временной промежуток между их приемом, что позволит избежать развития потенциальных осложнений фармакотерапии.

Ключевые слова: лекарственные средства, кофеин, нежелательные реакции, взаимодействия лекарство-пища, кофе

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Взаимодействие лекарственных средств и кофе. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 777–783. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201089

REVIEW

Interaction of drugs and coffee

Anton P. Pereverzev^{✉1}, Olga D. Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

²Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

Coffee is the most widely consumed beverage in the world. About 80% of the world's population consumes coffee and other coffee products on a daily basis. For residents of Finland, Norway, Iceland and North America this figure reaches 90%. Coffee consists of a large number of chemical constituents, including caffeine, chlorogenic acids, diterpenes and trigonellins, which are the most biologically active and most important constituents of the beverage. Taking coffee together with drugs can affect their pharmacokinetic profile, changing the absorption process, the degree of dissolution, pH of the gastrointestinal tract (GIT), affecting the state of permeability of the membranes of the GIT cells, on the transit time of food through the GIT, as well as for due to the formation of insoluble complexes and inhibition of glucose-6-phosphatase. Coffee can reduce intestinal absorption of inorganic compounds (iron, calcium preparations), as well as some organic compounds (glucose, vitamin D, etc.) if taken simultaneously with coffee. Drinking large amounts of coffee due to active diuresis can also increase the elimination of electrolytes (including sodium, chlorides) and vitamins from the body. Another potential type of interaction between drugs and coffee is the pharmacodynamic type (at the level of receptors and pharmacological effects). For example, the instructions for the medical use of drugs – adrenergic receptor antagonists (for example, salbutamol, salmeterol, epinephrine) and methylxanthines (aminophylline, theophylline) contain information that the joint intake of coffee contributes to additional stimulation of the central nervous system and increases their toxicity. Healthcare practitioners should know and be sure to take into account the potential interactions between drugs and coffee and ensure an appropriate time interval between taking drugs and coffee, which will avoid the development of potential complications of pharmacotherapy.

Keywords: medicines, caffeine, unwanted reactions, drug-food interactions, coffee

For citation: Pereverzev AP, Ostroumova OD. Interaction of drugs and coffee. *Consilium Medicum*. 2021; 23 (10): 777–783. DOI: 10.26442/20751753.2021.10.201089

Введение

Кофе – самый широко потребляемый напиток в мире. Около 80% населения мира принимают кофе и другие кофейные продукты ежедневно, а для жителей Финляндии,

Норвегии, Исландии и Северной Америки данный показатель достигает 90% случаев [1, 2]. Кофе состоит из большого числа химических компонентов, в том числе кофеина, хлорогеновых кислот, дитерпенов и тригонеллинов, которые

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Переверзев Антон Павлович** – канд. мед. наук, доц. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, проф. каф. клин. фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

✉ **Anton P. Pereverzev** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: acchirurg@mail.ru; ORCID: 0000-0001-7168-3636

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

являются наиболее биологически активными и важными составляющими напитка [3–5].

Выделяют 2 типа взаимодействия лекарственных средств (ЛС) и пищи: фармакокинетический (на уровне всасывания – абсорбции, распределения, метаболизма и выведения) и фармакодинамический (на уровне рецепторов и фармакологических эффектов) [1, 6].

Как правило, специалисты практического здравоохранения и пациенты не осведомлены о потенциальных рисках развития нежелательных реакций (НР) и возможном снижении эффективности фармакотерапии, которые могут возникнуть вследствие взаимодействия ЛС и кофе, поэтому повышение информированности всех субъектов обращения ЛС о возможных осложнениях совместного приема ЛС и кофе является важной задачей для практического здравоохранения. Исходя из указанного, целью данной статьи является обзор литературных данных о различных типах взаимодействий ЛС и кофе, их последствиях и способах профилактики НР, являющихся следствием данного взаимодействия.

Фармакокинетический тип взаимодействия ЛС и кофе

Влияние кофе на абсорбцию ЛС

Изменение абсорбции ЛС вследствие образования комплексов соединений кофе с ЛС

Кофеин – основной биологически активный компонент кофе, может **образовывать комплексные соединения с различными химическими веществами** (особенно ЛС – слабыми кислотами) за счет дипольных или водородных связей между поляризованными карбонильными группами кофеина и атомом водорода слабых кислот. Например, кофеин образует водородные комплексы с ЛС, которые имеют фенольную группу, являются производными фенола и алифатическими спиртами. Так, при одновременном приеме с кофеином из-за образования соответствующих комплексов линейно возрастает растворимость парааминобензойной кислоты [1, 7]. Также кофе и другие кофеинсодержащие продукты влияют на фармакокинетический профиль эсциталопрама за счет образования комплексов между этим ЛС и кофеином, что приводит к снижению биодоступности эсциталопрама на 33,15% (in vitro) и 28% (in vivo) [1, 8].

В исследовании in vitro показано, что добавление кофе к нейролептикам – фенотиазинам (включая флуфеназин, хлорпромазин, тиоридазин, прохлорперазин и трифторперазин) и бутирфенонам способствует образованию нерастворимых соединений, снижая их абсорбцию [9, 10]. Так до 80% хлорпромазина в дозе 10–40 мг выпадает в осадок после приема уже 1 чашки кофе [9, 10].

Кофе может снизить всасывание в кишечнике неорганических соединений, например, препаратов железа (снижение абсорбции на 39–90%) в случае их одновременного приема с кофе. Если кофе употреблялся за 1–2 ч до еды, взаимодействий с препаратами железа не наблюдалось [1, 9–12]. По этой причине рекомендуется, чтобы временной промежуток между приемом кофе и других напитков, содержащих кофеин, и препаратов, включающих железо, составлял не менее 1 ч [1, 7, 9–12].

Кофе также снижает всасывание препаратов левотироксина (Т4) в кишечнике на 55% за счет секвестрирования Т4 и уменьшения всасывания гормона [13]. В литературе представлено интересное описание клинического случая [14], в котором у 52-летней белой женщины из Олбани (штат Нью-Йорк, США) выявили значительное снижение абсорбции Т4 на фоне его ежедневного приема с чашкой кофе. Первоначально лечащие врачи обратили внимание на отсутствие снижения концентрации тиреотропного гормона в сыворотке крови, несмотря на регулярный прием Т4 [14].

Изменение абсорбции ЛС на фоне изменения рН желудочно-кишечного тракта вследствие приема кофе

Кофеин является активатором рецепторов горького вкуса (TAS2R), которые стимулируют секрецию соляной кислоты и желудочного сока, что приводит к снижению рН содержимого желудка. Избыточная секреция соляной кислоты в желудке может повлиять на степень абсорбции ЛС за счет их диссоциации в кислой среде желудка, перехода лекарственного вещества в нерастворимую форму, изменения скорости растворения ЛС [1]. Скорость деградации ЛС во многом зависит от рН, следовательно, даже небольшое изменение рН может оказывать большое влияние на количество ЛС, которое в неизменном виде достигнет тонкого отдела кишечника, сможет проникнуть в системный кровоток и оказать фармакологическое действие. К тому же на фоне закисления содержимого желудка происходит увеличение скорости его опорожнения, а значит, произойдет смещение рН содержимого двенадцатиперстной кишки в кислую сторону. Такой эффект наблюдается, к примеру, в случае приема мидазолама после употребления 2–3 чашек кофе [1, 15, 16]. Также гиперсекреция соляной кислоты усиливает диссоциацию ЛС – слабых оснований и увеличивает скорость абсорбции ЛС – слабых кислот [1, 9, 15, 16].

Прием 2 чашек кофе (около 120 мг чистого кофеина) способствовал значительному увеличению скорости всасывания ацетилсалициловой кислоты (АСК) в дозе 650 мг [17]. Механизм, с помощью которого кофеин влияет на скорость всасывания АСК, заключается в усилении секреции кислоты желудочного сока. Снижение рН желудочного сока повышает неионизированную форму ЛС и облегчает его всасывание. Кроме того, известно, что кофеин увеличивает микроциркуляцию в слизистой оболочке желудка, вероятно, за счет повышения уровня циклического аденозинмонофосфата, что также может способствовать более активному всасыванию [18]. Растворимость галофантрина (противомаларийное средство) увеличивается при одновременном приеме с кофе и другими кофеинсодержащими напитками также за счет снижения рН желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [1, 19].

Кофеин повышает биодоступность эрготамина, который применяется для лечения мигрени [20, 21], вероятнее, путем увеличения скорости и полноты всасывания эрготамина в ЖКТ в присутствии кофеина вследствие увеличения его растворимости в воде и уменьшения рН желудочного сока [22, 23]. Кофеин ускоряет всасывание леводопы в тонком отделе кишечника (уменьшение времени наступления максимальной концентрации – T_{max} приблизительно до 1 ч), что потенциально может быть связано со снижением рН желудочного сока, увеличением скорости опорожнения желудка. Значения максимальной концентрации (C_{max}) и площади под кривой «концентрация–время» (AUC) леводопы при приеме с кофе, как правило, не изменяются [22].

Фармакокинетика кетопрофена также изменяется в случае его приема одновременно с кофе и кофеинсодержащими напитками. Так, в эксперименте на крысах показано, что при приеме однократной дозы кетопрофена с кофеином C_{max} и AUC кетопрофена увеличилась на 90,1 и 82,7% соответственно по сравнению с приемом без кофеина [23]. В доклиническом исследовании R. Medina-López и соавт. [23] также выявили статистически значимые различия в значениях C_{max} , AUC_{0–24} и AUC_{0–∞} кетопрофена на фоне одновременного приема кофеина по сравнению с результатами у пациентов, которые не употребляли кофеин. Наиболее вероятными причинами изменений фармакокинетики данного нестероидного противовоспалительного средства, по мнению авторов, являются снижение рН содержимого желудка, уменьшение скорости его опорожнения и усиление кровотока слизистой оболочки желудка под действием кофеина. Кроме того, кофе снижает метаболический клиренс кетопрофена за счет уменьшения кровотока в печени [23].

Исследование, проведенное с участием добровольцев в Малайзии, показало, что уровень парацетамола и степень его абсорбции увеличиваются при приеме кофе, содержащего 65 и 195 мг кофеина [24]. T_{max} парацетамола снижалась примерно на 48% при одновременном приеме кофеина, а C_{max} повышалась на 7,6 и 10,6% при дозах кофеина 65 и 195 мг соответственно. Более того, AUC парацетамола увеличивалась на 6,92 и 43,33% при приеме 65 и 195 мг кофеина пропорционально. Однако наблюдаемое среднее пиковое увеличение концентрации парацетамола в сыворотке находилось в пределах терапевтического диапазона (10–20 мкг/мл). Таким образом, увеличение токсичности парацетамола при одновременном приеме его с кофе маловероятно [24]. В другом исследовании, проведенном в Германии с участием 24 добровольцев, ученые определили, что кофеин ускоряет всасывание парацетамола, на что указывает раннее повышение AUC. In vitro тесты кинетики растворения выявили, что это ускоренное всасывание связано с более высокой скоростью растворения парацетамола, возникающей при одновременном введении кофеина по сравнению с эталонным стандартным препаратом парацетамола [25].

Изменение абсорбции ЛС при одновременном приеме кофеина вследствие увеличения времени опорожнения желудка

Кофе также может оказывать действие на всасывание некоторых ЛС, влияя на время опорожнения желудка. Он увеличивает скорость абсорбции ЛС за счет ускорения скорости опорожнения желудка, что делает ЛС более доступным для абсорбции [26, 27]. Тем не менее кофе не оказывает значительного влияния на опорожнение желудка при приеме жидких лекарственных форм [28].

Так, эффективность анальгетического действия АСК повышается в случае его приема с кофе или кофеином. Это может быть связано с тем, что кофеин увеличивает скорость опорожнения желудка. Более быстрое опорожнение желудка способствует стремительной абсорбции препарата. Кроме того, АСК подвергается в желудке моментальному гидролизу до салициловой и уксусной кислоты, и, таким образом, более короткое время пребывания в желудке снижает степень гидролиза до абсорбции [17, 29]. Точно так же ЛС, которые вводили в виде соли, в желудке обычно сразу превращаются в менее растворимую исходную форму. Для этих ЛС совместное применение с кофе может ограничить время, доступное для превращения, что приводит к более высокому системному воздействию, чем если бы ЛС принимались отдельно [1, 9].

Исследование с участием людей, проведенное в Канаде, показало, что концентрация в плазме антигипертензивного препарата фелодипина значительно повышалась при одновременном приеме с кофеином. Как AUC, так и C_{max} фелодипина увеличились с 8,66 до 10,57 (нг/мл в час) и с 1,65 до 2,10 нг/мл соответственно на фоне приема кофеина [30]. Такое усиление абсорбции фелодипина может быть связано с ускорением скорости опорожнения желудка за счет кофеина, что делает ЛС более доступным для абсорбции [30]. С одной стороны, такие изменения способствуют повышению терапевтической эффективности препарата, но, с другой – увеличивается и риск развития НР, в частности гипотензии и ортостатической гипотензии, которые у лиц пожилого и старческого возраста являются одной из главных причин падений.

Влияние кофе на абсорбцию кальция и некоторых антирезорбтивных препаратов, опосредованное через угнетение активности рецепторов витамина D

Кофе подавляет активность рецепторов витамина D в остеобластах. Кросс-секционное исследование, проведенное

на 330 добровольцах мужского и женского пола в возрасте 11–14 лет, показало, что уровень витамина D в крови значительно повышен у тех, кто потреблял 9–12 чашек кофе в неделю [31]. Когда рецепторы витамина D подавлены, концентрация витамина D в крови увеличивается, а, следовательно, абсорбция кальция остеобластами будет снижаться [32–34]. Поскольку витамин D регулирует процесс усвоения кальция, что играет ключевую роль в нормальном формировании костей и зубов, наблюдаемые изменения могут вызвать снижение минеральной плотности костей и повышение риска развития остеопороза [31–34], что особенно актуально для лиц пожилого и старческого возраста, поскольку у них наблюдается меньшее количество рецепторов к витамину D по сравнению с лицами более молодого возраста [31].

Кофе также снижает эффективность некоторых ЛС, на всасывание которых витамин D оказывает сильное влияние, таких как кальций, цинк, фосфор. Поскольку абсорбция кальция напрямую связана с абсорбцией витамина D, кофе опосредованно снижает и абсорбцию кальция [18, 31]. В ряде наблюдательных исследований [35–40] показано, что женщины, которые потребляли более 2 чашек кофе в день, имели низкую минеральную плотность костной ткани и высокий риск развития переломов по сравнению с женщинами, не принимавшими кофе и напитки с кофеином [35–40]. Кофе также снижает абсорбцию антиостеопоротического препарата алендроната: прием алендроната с кофе уменьшает его всасывание примерно на 60% [31–34]. Для получения оптимального фармакологического эффекта препарат необходимо запивать водой натощак, а кофе употреблять не менее чем через 30 мин после приема алендроната [1, 31–34].

Изменение абсорбции ЛС на фоне приема кофе за счет ингибирования глюкозо-6-фосфатазы

Кофе может уменьшить всасывание глюкозы в кишечнике под действием хлорогеновой кислоты – одного из самых распространенных полифенольных соединений, содержащегося в кофе, а также за счет ингибирования активности глюкозо-6-фосфатазы, которая отвечает за высвобождение глюкозы в общий кровоток. В рандомизированном контролируемом исследовании, проведенном в Японии с участием мужчин-добровольцев (n=49, возраст 40–64 года, период наблюдения 16 нед), выявили, что в группе добровольцев, потреблявших кофе с кофеином (5 чашек в день), наблюдалось статистически значимое снижение концентрации и площади под кривой глюкозы через 2 ч после ее приема, в то время как в группах, принимавших кофе без кофеина и не принимавших кофе совсем, подобных изменений не выявлено [41]. Кофе также снижает всасывание глюкозы в кишечнике, способствуя рассеиванию электрохимического градиента Na^+ , который участвует в транспорте глюкозы в энтероциты [42].

Другие механизмы влияния кофе на абсорбцию ЛС

Кофеин повышает биодоступность и всасывание некоторых ЛС (например, парацетамола) путем усиления кровотока в желудке и тонком отделе кишечника и снижает кровоток в печени [43]. Так, N. Iqbal и соавт. [43] изучали изменение фармакокинетических характеристик парацетамола в разовой дозе 500 мг на фоне приема кофеина в дозе 60 мг у 10 здоровых мужчин-добровольцев. Обнаружили, что кофеин способствовал значительному и статистически значимому ($p<0,01$) увеличению AUC и AUMC, а также увеличению C_{max} ($p<0,05$) и снижению клиренса ($p<0,05$) парацетамола, что может повышать терапевтическую эффективность парацетамола [43].

Влияние кофе на распределение ЛС

После абсорбции и попадания непосредственно в системный кровоток ЛС распределяется и проникает в ин-

терстициальную и внутриклеточную жидкости всего тела. Этот процесс включает преодоление ряда физиологических барьеров, а его эффективность зависит от физико-химических свойств конкретного ЛС [1, 20], а также способности ЛС к депонированию в той или иной ткани. Так, депонирование ЛС в крови за счет связи с белками плазмы крови или тканях ограничивает концентрацию свободного ЛС. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – наиболее известный барьер, влияющий на распределение ЛС в центральной нервной системе (ЦНС) [6].

Влияние кофе на распределение ЛС за счет изменения проницаемости ГЭБ

Кофе поддерживает уровень экспрессии белков плотных контактов, связывающих клетки ГЭБ друг с другом и препятствующих проникновению нежелательных молекул, в том числе высоколипофильных ЛС в ЦНС [20, 44–46]. Стабилизация ГЭБ с помощью кофе имеет как минимум 2 важных значения при терапевтических вмешательствах у пациентов с неврологическими заболеваниями. Во-первых, кофеин может предотвратить увеличение проницаемости ГЭБ, что препятствует проникновению ЛС в ЦНС. В этой связи пациентам, принимающим ЛС, воздействующие на ЦНС, например ЛС, используемые для лечения болезни Альцгеймера, такие как мемантин и донепезил, необходимо ограничить употребление кофе. Во-вторых, кофе может предотвратить попадание различных токсичных веществ в ЦНС [47].

Влияние кофе на распределение путем ингибирования метаболизма в периферической нервной системе и ЦНС

Такой препарат, как леводопа, проникает в головной мозг через ГЭБ путем активного транспорта. В отличие от дофамина леводопа может легко преодолевать ГЭБ и попадать в ЦНС, после чего превращается в дофамин под влиянием фермента допа-декарбоксилазы [8]. Употребление кофе замедляет превращение L-ДОФА в дофамин за счет ингибирования допа-декарбоксилазы. Кофеин может действовать как аллостерический или конкурентный ингибитор данного фермента [1, 8, 47]. Этот процесс имеет 2 важных следствия: во-первых, он повышает распределение леводопы в тканях мозга посредством активного транспорта и, во-вторых, более чем вдвое увеличивает период полувыведения леводопы в ЦНС [1, 8, 47].

В исследовании, проведенном во Флориде (США), показано, что потребление кофе усиливает действие леводопы, это имеет важное значение для клинической практики как в дебюте, так и по мере прогрессирования болезни Паркинсона [47]. Также сообщалось, что кофе сокращает T_{max} и замедляет процесс превращения леводопы в дофамин в плазме крови [1, 47, 48]. Необходимо дальнейшее изучение данной проблемы для определения долгосрочных эффектов комбинированного лечения и определения оптимальных концентраций кофе для повышения эффективности лечения болезни Паркинсона [1, 49, 50].

Влияние кофе на метаболизм ЛС

Основным ферментом, отвечающим за метаболизм кофеина, является CYP1A2 (играет ключевую роль в метаболизме нескольких широко применяемых в клинической практике ЛС, в том числе варфарина, клопидогрела, амитриптилина, кломипрамина, дулоксетина, клозапина, оланзапина и др.) [1, 49]. Химические вещества, входящие в состав кофе, по всей видимости, могут оказывать различное влияние на активность данного изофермента. Так, результаты экспериментальных исследований на лабораторных животных (крысы) [50, 51] продемонстрировали, что кофеин является индуктором CYP1A2 – фермента, ответственного в том числе за метаболизм кофеина, однако в исследовании D. Vaynshteyn и соавт. [52], проведенном с участием

людей, показано, что употребление кофе не способствует усилению экспрессии CYP1A2 [52]. В более поздней работе N. Djordjevic и соавт. [53] выявили, что полиморфизм CYP1A2-163C>A оказывает важное влияние на активность CYP1A2 в ответ на потребление кофе в больших количествах и, возможно, именно он является фактором, ответственным за индивидуальные вариации активности фермента CYP1A2. При совместном применении ЛС – субстратов CYP1A2 с кофе происходит конкуренция за связь с ферментом между ЛС и кофеином. Другими словами, кофеин и ЛС действуют как метаболические ингибиторы друг друга, что приводит к снижению скорости элиминации ЛС [1, 49].

По данным J. Horn и соавт. [54], S. Hagg и соавт. [55], концентрация клозапина в плазме крови здоровых добровольцев повышается на 97% после одновременного приема 2–3 чашек кофе (кофеин 400 мг в день). У женщин, принимавших клозапин на фоне одновременного употребления кофе в большом количестве, концентрация клозапина в сыворотке крови была примерно в 2,5 раза выше по сравнению с концентрацией у тех, кто не пьет кофе [54, 55]. Помимо клозапина после одновременного приема кофе также увеличивалась концентрация в крови таких веществ, как литий, теofilлин, варфарин, некоторых антидепрессантов и антипсихотических препаратов, поскольку они метаболизируются тем же ферментом, что и кофеин [54, 55]. Однако клиническая значимость этих фармакокинетических взаимодействий сильно разнится [54, 55].

Исследование, проведенное на здоровых взрослых кроликах-альбиносах (самцах) для оценки влияния кофеина на антикоагулянтную активность варфарина, показало, что кофе значительно подавляет метаболизм варфарина, насыщая ферменты, которые ответственны за его метаболизм [56]. Из-за этого прием кофеина увеличивает концентрацию варфарина в плазме, что приводит к усилению антикоагулянтного эффекта и повышению рисков кровотечения. Таким образом, пациентам, получающим терапию варфарином, следует рекомендовать избегать частого употребления кофе и других продуктов, богатых кофеином [56].

Исследование, проведенное в Финляндии с участием здоровых добровольцев, показало, что при одновременном приеме кофеина и мелатонина C_{max} и AUC мелатонина увеличивались в среднем на 142 и 120% соответственно [57]. Такое выраженное влияние кофеина на биодоступность перорального мелатонина, согласно исследованию, наиболее вероятно связано с конкурентным ингибированием CYP1A2 [57]. В работе испанских авторов также обнаружено, что концентрации в плазме крови некоторых ЛС, включая определенные селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флувоксамин), антиаритмические средства (мексилетин), антипсихотические средства (клозапин, псорален, гидроциламид и фенилпропаноламин), бронходилататоры (фурафиллин, теofilлин) и хинолоны (эноксацин) были выше при одновременном приеме с кофеином. Это может быть связано с конкурентным ингибированием кофеином изоферментов, ответственных за метаболизм данных ЛС [26].

У здоровых добровольцев на фоне одновременного приема 7,5 мг золпидема (Z-снотворное) и 250 мг кофеина незначительно увеличивается C_{max} и AUC золпидема (на 30–40%) [58]. Этот эффект кофеина может быть связан с конкурентным ингибированием кофеином CYP1A2, который отвечает за метаболизм золпидема [58].

Потенциально кофе может изменять активность и других изоферментов цитохрома P450. Так, в исследовании *in vitro* отмечено, что метаболизм декстрометорфана (сироп от кашля) значительно ингибируется кофеином (10–100 мкг/мл) [59]. Это, по всей вероятности, обусловлено сильным ингибированием кофеином цитохрома P450 CYP2D6 (фермент, ответственный за метаболизм декстрометорфана) [59].

Таблица 1. Примеры фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий ЛС и кофе [1–67]

ЛС	Механизм	Клинический эффект
Эсциталопрам	Образование нерастворимых комплексов, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Препараты железа	Образование нерастворимых комплексов, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Мидазолам	Изменение pH, снижение абсорбции	Снижение терапевтической эффективности
Фенотиазины и бутирофеноны	Изменение pH, снижение абсорбции, в ряде случаев – фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
АСК	Изменение pH в желудке, повышение абсорбции	Повышение терапевтической эффективности
Фелодипин	Повышение абсорбции	Повышение терапевтической эффективности и повышение риска развития НР
Субстраты CYP1A2, амитриптилин, варфарин, дулоксетин, клопидогрел, кломипрамин, клозапин, оланзапин и др.	Снижение скорости метаболизма	Повышение риска развития НР типа А (зависящих от дозы и концентрации ЛС)
Леводопа	Сокращение T_{max} , замедление процесса превращения леводопы в дофамин	Повышение терапевтической эффективности
Оксандролон и эпоксандролон	Усиление выведения	Снижение терапевтической эффективности
Витамины группы В (B_1 , B_{12})	Усиление выведения	Повышение риска развития дефицита витаминов и ассоциированных с этим осложнений: B_1 – бери-бери (сердечная недостаточность, периферическая нейропатия, геморрагический полиоэнцефалит), B_{12} – дефицитная анемия
Электролиты (калий, натрий, магний, хлор)	Усиление выведения	Повышение риска развития дефицита и ассоциированных осложнений (нарушения ритма сердца, миалгии и др.)
Наркотические анальгетики	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Седативные средства	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Снотворные средства	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Антигипертензивные ЛС, в том числе β -адреноблокаторы	Фармакодинамический антагонизм	Снижение терапевтической эффективности
Агонисты адренорецепторов (сальбутамол, салметерол, эпинефрин)	Фармакодинамический антагонизм	Дополнительная стимуляция ЦНС, усиление токсических эффектов
Метилксантины (теофиллин)	Фармакодинамический антагонизм	Дополнительная стимуляция ЦНС, усиление токсических эффектов

Влияние кофе на элиминацию ЛС

Влияние кофе на экскрецию за счет усиления клубочковой фильтрации и увеличения объема мочи

Одна из основных НР употребления слишком большого количества кофе – частое мочеиспускание. Механизм воздействия кофеина на частоту мочеиспускания заключается в усилении фильтрационной функции почек и, как следствие, в увеличении образования мочи [1, 60–63]. Учащенное мочеиспускание может привести к потере электролитов, например, кальция, магния, натрия, фосфора и калия. В ответ на это организм начинает активную секрецию антидиуретического гормона, который концентрирует мочу для сохранения жидкости в организме. Химические вещества, входящие в состав кофе, угнетают секрецию антидиуретического гормона и тем самым способствуют усилению диуреза и образованию мочи, снижают ее плотность [1, 60–63]. В одном из исследований показано, что даже умеренное ежедневное потребление кофе (в дозе до 400 мг в день) может быть ассоциировано со снижением минеральной плотности костной ткани и повышением риска развития остеопороза [1, 60–63].

По данным A. Velaupen и соавт. [1], на каждые 150 мг употребленного кофеина, что эквивалентно 1–2 чашкам кофе, происходит потеря приблизительно 15 мг кальция. У женщин, которые потребляли более 300 мг кофеина в день, минеральная плотность позвонков была ниже по сравнению с женщинами, которые потребляли кофеин в меньшем количестве [1]. Кроме того, у этих женщин чаще наблюдались переломы бедра по сравнению с теми, кто избегал употребления кофеина или принимал его в умеренных количествах. Мочегонный эффект кофеина также может приводить к дефициту водорастворимых витаминов (например, витамины группы В, такие как B_1 и B_{12}), магния, натрия, хлора и воды [1].

Профиль экскреции оксандролон и эпоксандролон (анаболических стероидов) также изменяется на фоне

употребления большого количества кофе. Употребление 3 чашек кофе (эквивалентно 300 мг кофеина) значительно увеличивало (примерно в 20 раз) скорость и выведение как оксандролон, так и эпоксандролон. Максимальная скорость выведения оксандролон составляет 10 нг/мин, а после одновременного употребления кофе она увеличивается до 150 нг/мин [64].

Имеются данные, что действие кофеина в основном опосредовано антагонизмом аденозиновых рецепторов. Кофеин структурно подобен аденозину, внуклеотичному мессенджеру, который действует на специфические рецепторы клеточной поверхности (трансмембранные рецепторы). Аденозин играет важную роль в почках благодаря своему посредническому действию в реализации канальцево-клубочковой обратной связи [1, 60–63]. Употребление кофеина ассоциировано с увеличением объема мочи и частоты мочеиспускания, в результате чего организм теряет воду и электролиты, такие как калий и натрий [1, 60–63]. Поскольку кофеин противодействует сужению сосудов почечной афферентной артериолы, которое опосредуется аденозином, скорость клубочковой фильтрации увеличивается. Кофеин также подавляет скорость реабсорбции натрия на уровне проксимальных канальцев почек [1, 60–63].

Фармакодинамический тип взаимодействия кофе и ЛС

Кофеин может способствовать снижению терапевтической эффективности наркотических анальгетиков, седативных и снотворных средств, антипсихотиков, β -адреноблокаторов, антигипертензивных препаратов за счет фармакодинамического антагонизма [14, 65]. Так, например, в работах H. Cheeseman и соавт. [10], P. Aziba и соавт. [11] выявлено снижение каталептического эффекта хлорпромазина при употреблении кофе из-за психостимулирующего действия кофеина [10, 11].

В инструкциях по медицинскому применению ЛС – антагонистов адренергических рецепторов (например, салбутамол, салметерол, эпинефрин) и метилксантинов (аминофиллин, теофиллин) содержится информация о том, что совместный прием кофе способствует дополнительной стимуляции ЦНС и усиливает их токсичность [65–67].

Примеры фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий ЛС и кофе представлены в табл. 1 [1–67].

Заключение

Таким образом, употребление кофе оказывает влияние на всасывание, распределение и выведение некоторых ЛС. У пациентов, принимающих эти ЛС, изменение фармакокинетики ЛС при совместном употреблении кофе может вызывать изменение терапевтического ответа (повышение или снижение) и/или повышение рисков НР. Наиболее высокие риски развития осложнений у больных, принимающих одновременно кофеин и ЛС с узким терапевтическим индексом. Также многие ЛС могут вступать и в фармакодинамические взаимодействия с кофе, что особенно важно учитывать в случае терапии пациентов с заболеваниями, где для лечения применяются ЛС, к которым кофе обладает антагонистическим действием. К таким пациентам относятся больные инсомнией, принимающие снотворные препараты, или пациенты, получающие антигипертензивные средства.

Практикующие врачи любой специальности должны осознавать потенциальные риски взаимодействий между кофе и ЛС, информировать о них больных. Также следует рассмотреть вопрос о внесении соответствующей маркировки для тех ЛС, которые, возможно, будут устанавливать связь с кофе. В случае необходимости назначения ЛС, потенциально вступающих во взаимодействие с кофе, требуется обеспечить соответствующий временной промежуток между приемом ЛС и кофе.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interest.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

The study was performed without external funding.

Вклад авторов. О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания, утверждение окончательного варианта статьи для публикации; А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

Authors' contributions. O. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; A. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Литература/References

- Belayneh A, Molla F. The Effect of Coffee on Pharmacokinetic Properties of Drugs: A Review. *Biomed Res Int.* 2020;2020:7909703. DOI:10.1155/2020/7909703
- WorldAtlas. The Top Coffee-Consuming Countries. Available at: <https://www.worldatlas.com/articles/top-10-coffee-consuming-nations.html>. Accessed: 12.08.2021.
- Boekema PJ, Samsom M, van Henegouwen BGP, Smout AJ. Coffee and Gastrointestinal Function: Facts and Fiction: A Review. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 1999;34(230):35-9. DOI:10.1080/003655299750025525
- Godos J, Pluchinotta FR, Marventano S, et al. Coffee components and cardiovascular risk: beneficial and detrimental effects. *Int J Food Sci Nutr.* 2014;65(8):925-36. DOI:10.3109/09637486.2014.940287
- Nuhu AA. Bioactive micronutrients in coffee: recent analytical approaches for characterization and quantification. *ISRN Nutr.* 2014;2014:384230. DOI:10.1155/2014/384230
- Goodman G. Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, McGraw-Hill, New York, 14th edition, 2012.
- Lippincott W, Wilkins M. Nutrition and Diagnosis-Related Care, 2008.
- Krishna VN, Gouthami B, Meyyanathan SN, et al. In vitro In vivo pharmacokinetic interaction study of escitalopram oxalate when co administered with caffeine/cafeinated beverages. *The Open Conference Proceedings Journal.* 2013;4:66-71.
- Liguori A, Hughes JR, Grass JA. Absorption and subjective effects of caffeine from coffee, cola and capsules. *Pharmacol Biochem Behav.* 1997;58(3):721-6. DOI:10.1016/S0091-3057(97)00003-8
- Cheeseman HJ, Neal MJ. Interaction of chlorpromazine with tea and coffee. *Br J Clin Pharmacol.* 1981;12(2):165-9. DOI:10.1111/j.1365-2125.1981.tb01196.x
- Aziba P, Isei M. The effect of caffeine on chlorpromazine induced catalepsy a parkinsonian symptom in rat. *Biosciences Biotechnology Research Asia.* 2012;9(2):689-93.
- Morck TA, Lynch SR, Cook JD. Inhibition of food iron absorption by coffee. *Am J Clin Nutr.* 1983;37(3):416-20. DOI:10.1093/ajcn/37.3.416
- Benvenega S, Bartolone L, Pappalardo MA, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid.* 2008;18(3):293-301. DOI:10.1089/thy.2007.0222
- Wegryn NM. Malabsorption of L-T4 Due to Drip Coffee: A Case Report Using Predictors of Causation. *J Acad Nutr Diet.* 2016;116(7):1073-6. DOI:10.1016/j.jand.2016.02.016
- Meri R, Theresa G, Gerri F. Effects of caffeine and coffee on heartburn, acid reflux, ulcers and GERD. Available at: <https://healthy.net/2019/01/06/effects-of-caffeine-and-coffee-on-heartburn-acid-reflux-ulcers-and-gerdreviewed-by-meri-rafetto-rd-theresa-grumet-rd-and-gerri-french-rd-mscde/>. Accessed: 12.08.2021.
- Edwards JE, Eliot L, Parkinson A, et al. Assessment of Pharmacokinetic Interactions Between Obeticholic Acid and Caffeine, Midazolam, Warfarin, Dextromethorphan, Omeprazole, Rosuvastatin, and Digoxin in Phase 1 Studies in Healthy Subjects. *Adv Ther.* 2017;34(9):2120-38. DOI:10.1007/s12325-017-0601-0
- Yoovathaworn KC, Sriwatanakul K, Thithapandha A. Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1986;11(1):71-6. DOI:10.1007/BF03189777
- Craig CR, Stitzel RE. Modern Pharmacology with Clinical Applications, Lippincott Williams and Wilkins. 6th edition. LWW, 2003. Available at: <https://www.amazon.com/Modern-Pharmacology-Clinical-Applications-Sixth/dp/0781737621>. Accessed: 12.08.2021
- Babalola CP, Kolade YT, Adeyemo MA, et al. Effect of Caffeine-Containing Beverages on Physicochemical and Release Properties of Halofantrine. *Global Journal of Medical Research.* 2014;14(10):62-9.
- Schmidt R, Fanchamps A. Effect of caffeine on intestinal absorption of ergotamine in man. *Eur J Clin Pharmacol.* 1974;7(3):213-6. DOI:10.1007/BF00560383
- Ngo M, Tadi P. Ergotamine/Caffeine. 2021. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021
- Deleu D, Jacob P, Chand P, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(5):897-9. DOI:10.1212/01.wnl.0000233916.57415.9d
- Medina-López R, Vara-Gama N, Soria-Arteche O, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of (S)-Ketoprofen Co-Administered with Caffeine: A Preclinical Study in Arthritic Rats. *Pharmaceutics.* 2018;10(1):20. DOI:10.3390/pharmaceutics10010020
- Myat TTW, Suprava D, Sherly DG, et al. Coffee Modify Pharmacokinetics of Acetaminophen. *EC Pharmacology and Toxicology.* 2019;7(10):1091-8.
- Renner B, Clarke G, Grattan T, et al. Caffeine accelerates absorption and enhances the analgesic effect of acetaminophen. *J Clin Pharmacol.* 2007;47(6):715-26. DOI:10.1177/0091270007299762
- Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* 2000;39(2):127-53. DOI:10.2165/00003088-200039020-00004
- Wojcicki J, Rainka-Giezek T, Gawronska-Szklarz B, Dutkiewicz-Serdynska G. Effects of caffeine on the pharmacokinetics of paracetamol. *Acta Medica et Biologica.* 1994;42(2):51-5.
- Boekema PJ, Lo B, Samsom M, et al. The effect of coffee on gastric emptying and oro-caecal transit time. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(2):129-34. DOI:10.1046/j.1365-2362.2000.00601.x
- Lipton RB, Diener HC, Robbins MS, et al. Caffeine in the management of patients with headache. *J Headache Pain.* 2017;18(1):107. DOI:10.1186/s10194-017-0806-2
- Bailey DG, Dresser GK, Urquhart BL, et al. Coffee-Antihypertensive Drug Interaction: A Hemodynamic and Pharmacokinetic Study With Felodipine. *Am J Hypertens.* 2016;29(12):1386-93. DOI:10.1093/ajh/hpw081
- Al-Othman A, Al-Musharaf S, Al-Daghri NM, et al. Tea and coffee consumption in relation to vitamin D and calcium levels in Saudi adolescents. *Nutr J.* 2012;11:56. DOI:10.1186/1475-2891-11-56
- Heaney RP. Effects of caffeine on bone and the calcium economy. *Food Chem Toxicol.* 2002;40(9):1263-70. DOI:10.1016/S0278-6915(02)00094-7
- Silva AT, Costa NMB, Franco FSC, Natali A. Calcium and caffeine interaction in increased calcium balance in ovariectomized rats. *Revista de Nutrição.* 2013;26(3):13-22. DOI:10.1590/S1415-52732013000300006
- Rapuri PB, Gallagher JC, Kinyamu HK, Ryschon KL. Caffeine intake increases the rate of bone loss in elderly women and interacts with vitamin D receptor genotypes. *Am J Clin Nutr.* 2001;74(5):694-700. DOI:10.1093/ajcn/74.5.694
- Kiel DP, Felson DT, Hannan MT, et al. Caffeine and the risk of hip fracture: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1990;132(4):675-84. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a115709

36. Hansen SA, Folsom AR, Kushi LH, Sellers TA. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Public Health Nutr.* 2000;3(3):253-61. DOI:10.1017/s13689800000029x
37. Hernandez-Avila M, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women. *Am J Clin Nutr.* 1991;54(1):157-63. DOI:10.1093/ajcn/54.1.157
38. Jokinen H, Pulkkinen P, Korpelainen J, et al. Risk factors for cervical and trochanteric hip fractures in elderly women: a population-based 10-year follow-up study. *Calcif Tissue Int.* 2010;87(1):44-51. DOI:10.1007/s00223-010-9382-z
39. Meyer HE, Pedersen JL, Loken EB, Tverdal A. Dietary factors and the incidence of hip fracture in middle-aged Norwegians. A prospective study. *Am J Epidemiol.* 1997;145(2):117-23. DOI:10.1093/oxfordjournals.aje.a009082
40. Nieves JW, Grisso JA, Kelsey JL. A case-control study of hip fracture: evaluation of selected dietary variables and teenage physical activity. *Osteoporos Int.* 1992;2(3):122-7. DOI:10.1007/BF01623818
41. Ohnaka K, Ikeda M, Maki T, et al. Effects of 16-week consumption of caffeinated and decaffeinated instant coffee on glucose metabolism in a randomized controlled trial. *J Nutr Metab.* 2012;2012:207426. DOI:10.1155/2012/207426
42. Welsch CA, Lachance PA, Wasserman BP. Dietary phenolic compounds: inhibition of Na⁺-dependent D-glucose uptake in rat intestinal brush border membrane vesicles. *J Nutr.* 1989;119(11):1698-704. DOI:10.1093/jn/119.11.1698
43. Iqbal N, Ahmad B, Janbaz KH, et al. The effect of caffeine on the pharmacokinetics of acetaminophen in man. *Biopharm Drug Dispos.* 1995;16(6):481-7. DOI:10.1002/bdd.2510160606
44. Chen X, Ghribi O, Geiger JD. Caffeine protects against disruptions of the blood-brain barrier in animal models of Alzheimer's and Parkinson's diseases. *J Alzheimers Dis.* 2010;20 Suppl. 1(Suppl. 1):S127-41. DOI:10.3233/JAD-2010-1376
45. Chen X, Gawryluk JW, Wagener JF, et al. Caffeine blocks disruption of blood brain barrier in a rabbit model of Alzheimer's disease. *J Neuroinflammation.* 2008;5:12. DOI:10.1186/1742-2094-5-12
46. Chen X, Lan X, Roche I, et al. Caffeine protects against MPTP-induced blood-brain barrier dysfunction in mouse striatum. *J Neurochem.* 2008;107(4):1147-57. DOI:10.1111/j.1471-4159.2008.05697.x
47. Tran A, Zhang CY, Cao C. The Role of Coffee in the Therapy of Parkinson's Disease. *J Alzheimers Dis Parkinsonism.* 2015;5(3):2161-460. DOI:10.4172/2161-0460.1000203
48. Deleu D, Jacob P, Chand P, et al. Effects of caffeine on levodopa pharmacokinetics and pharmacodynamics in Parkinson disease. *Neurology.* 2006;67(5):897-9. DOI:10.1212/01.wnl.0000233916.57415.9d
49. Информационный портал для специалистов практического здравоохранения Drug Bank. Режим доступа: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002609>. Ссылка активна на 12.08.2021 [Drug Bank Information Portal for Practical Healthcare Professionals. Available at: <https://go.drugbank.com/categories/DBCAT002609>. Accessed: 12.08.2021 (in Russian)].
50. Sohn OS, Surace A, Fiala ES, et al. Effects of green and black tea on hepatic xenobiotic metabolizing systems in the male F344 rat. *Xenobiotica.* 1994;24(2):119-27. DOI:10.3109/00498259409043226
51. Ayalogu EO, Snelling J, Lewis DF, et al. Induction of hepatic CYP1A2 by the oral administration of caffeine to rats: lack of association with the Ah locus. *Biochim Biophys Acta.* 1995;1272(2):89-94. DOI:10.1016/0925-4439(95)00071-b
52. Vaynshteyn D, Jeong H. Caffeine induces CYP1A2 expression in rat hepatocytes but not in human hepatocytes. *Drug Metab Lett.* 2012;6(2):116-9.
53. Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Akkiliu E. Induction of CYP1A2 by heavy coffee consumption is associated with the CYP1A2-163C>A polymorphism. *Eur J Clin Pharmacol.* 2010;66(7):697-703. DOI:10.1007/s00228-010-0823-4
54. Horn JR, Hansten PD. Caffeine and Clozapine. *Pharmacy times.* 2013. Available at: <https://www.pharmacytimes.com/view/caffeine-and-clozapine>. Accessed: 12.08.2021.
55. Hagg S, Spigset O, Mjörndal T, Dahlqvist R. Effect of caffeine on clozapine pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2000;49:59-63.
56. Zafar S, Ashraf MM, Ali A, et al. Effect of caffeine on anti-clotting activity of warfarin in healthy male albino rabbits. *Pak J Pharm Sci.* 2018;31(2 Suppl.):611-6.
57. Härter S, Nordmark A, Rose DM, et al. Effects of caffeine intake on the pharmacokinetics of melatonin, a probe drug for CYP1A2 activity. *Br J Clin Pharmacol.* 2003;56(6):679-82. DOI:10.1046/j.1365-2125.2003.01933.x
58. Cysneiros RM, Farkas D, Harmatz JS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions between zolpidem and caffeine. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;82(1):54-62. DOI:10.1038/sj.cpt.6100211
59. Zebotshen I, Kunze T, Clement B. Inhibitory effects of cytotostatically active 6-aminobenzo[c]phenanthridines on cytochrome P450 enzymes in human hepatic microsomes. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2006;99(1):37-43. DOI:10.1111/j.1742-7843.2006.pto_337.x
60. Marx B, Scuvée É, Scuvée-Moreau J, et al. Mécanismes de l'effet diurétique de la caféine [Mechanisms of caffeine-induced diuresis]. *Med Sci (Paris).* 2016;32(5):485-90. DOI:10.1051/medsci/20163205015
61. Zhang Y, Coca A, Casa DJ, et al. Caffeine and diuresis during rest and exercise: A meta-analysis. *J Sci Med Sport.* 2015;18(5):569-74. DOI:10.1016/j.jsams.2014.07.017
62. Osswald H, Mühlbauer B, Schenk F. Adenosine mediates tubuloglomerular feedback response: an element of metabolic control of kidney function. *Kidney Int Suppl.* 1991;32:S128-31.
63. Massey LK, Whiting SJ. Caffeine, urinary calcium, calcium metabolism and bone. *J Nutr.* 1993;123(9):1611-4. DOI:10.1093/jn/123.9.1611
64. Salema B, Ruivo J, de la Torre X, et al. Oxandrolone excretion: effect of caffeine dosing. Available at: http://www.adop.pt/media/4114/Oxandrolone_excretion_effect_of_caffeine_dosing_.pdf. Accessed: 12.08.2021.
65. Avoid Food Drug Interactions. A Guide from the National Consumers League and 67. U.S. Food and Drug Administration: Food_and_Drug_Interactions. Available at: https://curehht.org/wp-content/uploads/2017/11/Food_and_Drug_Interactions_FDA.pdf. Accessed: 12.08.2021.
66. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Ссылка активна на: 12.08.2021 [State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru>. Accessed: 12.08.2021 (in Russian)].
67. Jain G, Khar RK, Ahmad FJ. Theory and practice of physical pharmacy-e-book. Vol. 47, no. 1. Elsevier Health Sciences, 2013.

Статья поступила в редакцию / The article received: 13.08.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 15.10.2021



OMNIDOCTOR.RU