

Kofeina w lekach i suplementach diety – znaczenie w lecznictwie

Robert Siwek, Ewa Witkowska-Banaszczak, Marcin Szamański

Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

Adres do korespondencji: Ewa Witkowska-Banaszczak, Katedra i Zakład Farmakognozji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Święcickiego 4, 60-781 Poznań, e-mail: banaszcz@ump.edu.pl

Zidentyfikowanie struktury pochodnych ksantyn, do których należy kofeina, przypada na wiek XIX. Odkrycie to przypisuje się Hermannowi Emilowi Fischerowi (1852-1919), który w 1897 r. wykazał podobieństwo struktury kofeiny i kwasu moczowego, a następnie udowodnił, że badany związek jest trimetyloksantyną. Należy jednak zauważyć, że badania Fischera były jedynie potwierdzeniem struktury zaproponowanej wcześniej przez Ludwiga Medicusa (1847-1915) [1].

Kofeina, podobnie jak inne metyloksantyny, jest antagonistą receptorów adenozytowych oraz kompetywnym inhibitorem enzymów z grupy fosfodiesteraz [2]. Zaobserwowano także zdolność do blokowania receptorów GABA_A (*γ-aminobutyric acid*) oraz promowanie uwalniania kationów Ca²⁺ z komórek. Przeprowadzone badania wskazują jednak, że wpływ na fosfodiesterazy, receptor GABA_A oraz na uwalnianie wewnątrzkomórkowego wapnia występuje *in vitro* przy stężeniach kofeiny o wiele wyższych, niż w przypadku zwykle spożywanych dawek kofeiny (168-410 mg/dzień). Powyższe mechanizmy uaktywniają się po spożyciu kofeiny w dawce stukrotnie wyższej niż standardowa. Praktycznie jest to niemożliwe do osiągnięcia, ma więc małe znaczenie kliniczne [3]. Wyjątkiem jest tu wpływ kofeiny na fosfodiesterazę IV i oddziaływanie w ten sposób na oskrzela [2, 4]. Zahamowanie aktywności tego enzymu powoduje zwiększenie stężenia cAMP (3',5'-cykliczny adenozynomonofosforan) w komórce, a w konsekwencji pobudzenie aktywności. Powszechnie przyjmuje się, że głównym mechanizmem działania tego alkaloidu jest blokowanie receptorów dla adenozyminy. Działanie farmakologiczne adenozyminy w mózgu może być stłumione przy względnie niskich poziomach krążącej kofeiny (poniżej 100 mM). Adenozymina działa hamująco na ośrodkowy układ nerwowy, zaś kofeina

Caffeine in drugs and dietary supplements – the importance in medicine

Caffeine, a common dietary component, is widely used in medicine for the treatment of pain in combined preparations, cardiovascular failures and as an stimulant of brain activity. This paper presents data on the chemical structure, pharmacokinetics, activity, application, toxicity and side effects of caffeine. Due to the wide assortment of caffeine containing products, including the drugs and dietary supplements described in this review, and the widespread and uncontrolled intake of caffeine, special attention has been paid to the risk of addiction to caffeine. The problem of controlling the content of the active ingredient in dietary supplements, which is the key to a successful and safe therapy, has also been discussed.

Keywords: caffeine, drugs, dietary supplements.

© Farm Pol, 2013, 69(9): ???-???

znosi ten wpływ poprzez zwiększone uwalnianie neuroprzekaźników, w tym katecholamin (adrenaliny, dopaminy, serotoniny) i acetylocholino [2, 5]. W mechanizmie działania istotną rolę odgrywa wpływ na receptory adenozytowe A1 i A2a. Pierwszy typ receptorów znajduje się w hipokampie, korze mózgowej i mózdzku, zaś drugi w prążkowie, jądrze półleżącym i guzku węchowym. Rola receptorów A2b i A3 w mechanizmie działania jest niewielka. Zwraca się także uwagę na nie do końca wyjaśnioną interakcję z receptorami dopaminowymi D2 w prążkowie [6].

Aktywność farmakologiczna

Aktywność kofeiny objawiają się działaniem na korę mózgu, ośrodki autonomiczne układu nerwowego i mięśnie prążkowane [2]. Wiele badań dotyczących działania kofeiny nie daje jednoznacznej odpowiedzi, co do samego wpływu, jak i jego siły.

Tłumaczy się to występowaniem różnic osobniczych i środowiskowych wpływających na metabolizm tego związku [7]. Umiarkowane dawki kofeiny (100–300 mg/dzień) działają stymulująco na czynność kory mózgowej. Obserwuje się zwiększoną sprawność umysłową i fizyczną, zniesienie uczucia senności i zmęczenia. Autorzy nie są zgodni, co do wpływu na zdolność koncentracji [2]. Z grupy alkaloidów purynowych kofeina wykazuje najsilniejsze działanie pobudzające ośrodkowy układ nerwowy. Takiego działania nie posiada teobromina, a teofilina wykazuje w tym względzie mniejszą aktywność [8]. Z racji wyżej wymienionych właściwości przyjęło się uważać kofeinę za substancję poprawiającą nastrój i wydolność psychiczną. Nowsze badania zdają się jednak kwestionować to założenie. Dowodzą one, że pozornie korzystny wpływ na wydajność pracy umysłowej i nastrój człowieka wynika prawie wyłącznie z niwelowania objawów odstawienia kofeiny na krótki czas, na przykład snu. Należy więc wywnioskować, że indukowana kofeiną poprawa aktywności psychofizycznej nie stanowi zysku netto, a jest jedynie kompensacją objawów odstawienia [9]. Inni autorzy twierdzą, że poprawa sprawności psychofizycznej pod wpływem kofeiny możliwa jest tylko u osób zmęczonych, zaś pacjenci wypoczęci nie uzyskują po zastosowaniu tej substancji poprawy w tym zakresie [8]. Na działanie pobudzające kofeiny wrażliwe są ośrodki: naczynioruchowy, oddechowy, przemiany materii i termoregulacji. Pobudzenie pierwszego z nich powoduje skurcz jelitowych i mózgowych naczyń krwionośnych. Następstwem jest przemieszczenie się krwi z obszaru jamy brzusznej do tkanki mięśniowej, mózgowej i skóry [2]. Skurcz naczyń krwionośnych podnosi także ciśnienie krwi. Efekt ten jest jednak niejednoznaczny, ponadto obserwuje się szybki rozwój tolerancji w tym zakresie. Zwraca się uwagę na złożone preparaty zawierające kofeinę, które nawet w zalecanych dawkach mogą podnosić wartość skurczowego i rozkurczowego ciśnienia krwi o 10 mmHg. Zjawisko takie zaobserwowano dla połączeń kofeiny z pomarańczą gorzką [10, 11]. Z kolei przyczyną nasilenia ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych, obserwowanych np. u osób spożywających kawę, upatruje się nie w działaniu kofeiny, lecz diterpenów: kafestolu (*cafestol*) i kaweolu (*kahweol*). Związki te posiadają zdolność do podwyższania poziomu cholesterolu w surowicy krwi [12]. Wpływ pobudzający kofeiny na ośrodek oddechowy obserwuje się w tylko w stanie jego zahamowania [2]. Kofeina jest jednak częstym składnikiem leków rozszerzających oskrzela. Jest przez to zaliczana do środków wspomagających w sporcie. Od 2005 r. jej użycie nie jest zakazane. Wynika to z faktu, że osiągnięcie korzystnych efektów wymaga zastosowania takich dawek, które powodują wystąpienie

działań niepożądanych przewyższających korzyści [13]. Kofeina stymuluje wydzielanie soku żołądkowego oraz wpływa na metabolizm organizmu. Z powodu nasilenia lipolizy i termogenezy obserwuje się wzrost temperatury ciała. Nie potwierdzono związku pomiędzy tymi procesami a redukcją masy ciała u pacjentów spożywających kofeinę. Zasadność stosowania tego związku jako środka odchudzającego jest więc wątpliwa [2, 12]. Podczas stosowania kofeiny obserwuje się zwiększoną diurezę [2]. Działanie moczopędne ksantyn polega na zwiększeniu przesączania kłębuszkowego oraz ukrwienia nerek. Dodatkowo kofeina osłabia mechanizm wzmacniacza przeciwpłędowego w nerkach i zwiększa wydalanie moczu. Kofeina wzmacnia również wydzielanie potu i zmienia poziom elektrolitów we krwi. W przypadku spożycia kofeiny obserwuje się również zwiększone wydzielanie insuliny, przy jednoczesnym zmniejszeniu wrażliwości komórek na działanie tego hormonu. W zakresie działania na serce występuje efekt inotropowy oraz tonotropowy dodatni. Efekt chronotropowy zależy od dawki. W przypadku niskich dawek kofeiny występuje efekt chronotropowy ujemny, zaś w przypadku dawek wysokich efekt chronotropowy dodatni. [4]. Osobnym zagadnieniem jest przeciwbólowa aktywność kofeiny. Związek ten początkowo był dodawany do preparatów zawierających paracetamol i substancje z grupy NLPZ (niesteroidowe leki przeciwzapalne) w celu zniesienia potencjalnego działania uspokajającego tych leków. Dopiero dalsze badania wykazały adjuwantową aktywność kofeiny w leczeniu bólu. W 1980 r. zależność taką potwierdzono dla paracetamolu i acetaminofenu w połączeniu z 65 mg kofeiny [3]. Warto jednak zauważyć, że efekt ten słabnie w przypadku przewlekłego przyjmowania kofeiny, ponadto samo odstawienie tej substancji w takim przypadku może generować ból [3]. Wykazano, że kofeina w dawce 65 mg i wyższej zwiększa obszar AUC (*area under curve*) oraz C_{max} (stężenie maksymalne) paracetamolu i kwasu acetylosalicylowego. Występuje także zmniejszenie klirensu paracetamolu. Analiza badań klinicznych wykazała, że terapia skojarzona środkiem przeciwbólowym i kofeiną pozwala uzyskać tę samą analgezję przy zmniejszeniu dawki środka przeciwbólowego o 40% [14]. Łączne doustne podawanie kofeiny i leków przeciwbólowych podczas menstruacji zmniejsza napięcie, zmęczenie i zatrzymywanie płynów w organizmie [15]. Kofeina wykazuje również własną aktywność przeciwbólową w stosunku do bólów głowy. Randomizowane badania dotyczące bólów migrenowych potwierdziły skuteczność monoterapii kofeiną w dawkach 200 mg i wyższych. Inne badania wykazały statystycznie istotne zmniejszenie bólów głowy w ciągu 4 godzin przy dawce 300 mg. Postuluje się także profilaktyczne

działanie kofeiny w śródsennym (nocnym) bólu głowy, nie jest to jednak potwierdzone wiarygodnymi badaniami [16–18]. Działanie kofeiny w monoterapii bólu głowy może być tłumaczone jej działaniem kurczącym naczynia mózgowe, ponieważ dolegliwości te są często spowodowane stanem rozszerzenia naczyń w obrębie mózgu [2, 16].

Farmakokinetyka

Kofeina szybko i prawie całkowicie ulega absorpcji po podaniu doustnym. Wchłonięciu ulega 99% przyjętej dawki, a maksymalne stężenie we krwi uzyskuje ona w czasie od 50 do 75 minut [15, 19]. Farmakokinetyka po podaniu dożylnym jest porównywalna do podania doustnego [19]. Stopień wiązania leku z białkami osocza wynosi od 25–40%, a objętość dystrybucji 0,52–1,05 l/kg. Związek łatwo przenika przez barierę łożyskową, barierę krew–mózg oraz do mleka kobiet karmiących [15]. Biologiczny okres półtrwania ($t_{0,5}$) dla kofeiny może wynosić od 4,1 do 5,7 godziny. Zaobserwowano możliwość znacznych różnic, nawet u tego samego pacjenta [15]. Okresy półtrwania u osób starszych i dzieci są zbliżone. Jednak w przypadku noworodków $t_{0,5}$ ulega wydłużeniu z racji zmniejszonej aktywności cytochromu P-450 i niedojrzałości układów enzymatycznych warunkujących demetylację i acetylację [20]. Metabolizm kofeiny zachodzi w wątrobie, a metabolity wydalone są głównie drogą nerkową [15]. Do głównych metabolitów zaliczamy paraksantynę (80%), teobrominę (10%), teofilinę (4%). W wyniku procesu demetylacji powstają monometyloksantyny i metylowa pochodna kwasu moczowego. 1 do 2% kofeiny znajduje się w moczu w postaci niezmięnionej [15, 21]. Kofeina nie wykazuje zdolności do kumulowania się w organizmie. Na jej metabolizm wpływ mogą mieć uwarunkowania genetyczne, czynniki endogenne oraz stan fizjologiczny ustroju. W okresie ciąży okres półtrwania kofeiny jest 2 do 3 razy dłuższy niż normalnie. Na przemianę w ustroju wpływa także dieta oraz leki. Stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych zwalnia metabolizm kofeiny, podczas gdy palenie tytoniu wywiera efekt odwrotny [22].

Toksyczność i działania niepożądane

Za dawkę toksyczną kofeiny przyjmuje się 1000 mg, zaś za dawkę śmiertelną 15–20-krotność dawki terapeutycznej, to jest ok. 10g lub 100–200 mg/kg m.c. [2, 12, 23]. Zatrucia ostre związkiem objawiają się bólami głowy, światłowstrętem, zaburzeniami widzenia, nudnościami, lękiem, pobudzeniem, bezsennością, zaburzeniami psychicznymi. Wystąpić mogą tachykardia, drgawki, spadek ciśnienia krwi, hipokaliemia, hiperglikemia,

kwasica metaboliczna. Śmierć spowodowana jest porażeniem funkcji ośrodka oddechowego. Zgony spowodowane kofeiną występują rzadko [23]. Przy regularnym spożywaniu kofeiny występuje ryzyko zatrucia przewlekłego, z niepokojem, bezsennością oraz częstym oddawaniem moczu. Istnieje także ryzyko uzależnienia [23]. Istotne działania niepożądane kofeiny dotyczą jej wpływu na mięsień sercowy. W wysokich dawkach może powodować tachykardię, wzrost ciśnienia tętniczego i zaczerwienie powłok skórnych [15]. Kofeina jest przeciwwskazana u pacjentów z zaburzeniami rytmu. Inne niekorzystne obserwowane efekty to bóle głowy, bezsenność, zaburzenia koncentracji, drżenia mięśni, reakcje alergiczne i zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego [2]. W przypadku kofeiny istnieje możliwość wystąpienia interakcji z innymi lekami. Ze względu na antagonizm działania osłabia ona działanie leków uspokajających i nasennych. Nasila działanie leków powodujących częste skurcze serca (tyroksyna, sympatykomimetyki), zwiększa ryzyko uzależnienia od substancji o podobnym działaniu do efedryny. Ze względu na to, że głównym układem enzymatycznym metabolizującym lek jest CYP1A2, kofeina może wykazywać interakcje z innymi substancjami metabolizowanymi przez tę samą izoformę cytochromu P450. Z kolei na metabolizm kofeiny wpływać mogą pochodne kwasu barbiturowego, które przyspieszają jej metabolizm, a także doustne środki antykoncepcyjne, cymetydyna, disulfiram, niektóre antybiotyki, które opóźniają przemianę tej substancji w wątrobie. Na etapie wydalania związku z ustroju możliwe są interakcje z teofiliną i inhibitorami gyrazy. Leki te hamują usuwanie kofeiny z organizmu [15].

Uzależnienie od kofeiny

Kofeina uważana jest za najczęściej stosowaną substancję o działaniu psychoaktywnym. Według Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (APA), aby uznać substancję za uzależniającą, musi ona spełniać co najmniej trzy z siedmiu zaproponowanych kryteriów. W przypadku kofeiny spełnione są cztery warunki: obserwowana jest tolerancja na działanie związku, występują objawy odstawienia, istnieją problemy z ograniczeniem spożycia przez pacjentów, substancja jest stosowana mimo wiedzy, że wywołuje niekorzystne efekty i szkodliwie działa na organizm [6].

Typowymi objawami zespołu odstawienia kofeiny są bóle głowy, senność, osłabienie, niepokój, zaburzenia nastroju o charakterze depresyjnym, drżenia mięśniowe, nudności i wymioty. Objawy odstawienia nie występują wyłącznie w przypadku spożywania bardzo wysokich dawek kofeiny. Efekty takie zauważamy nawet przy stosunkowo niskich

dawkach, wynoszących ok. 130–2500 mg/dobę. Charakterystyczne objawy zespołu obserwujemy w przedziale 12–24 godzin od zaprzestania spożycia, a maksymalne ich nasilenie występuje po 20–48 godzinach [5, 24].

Rozwój tolerancji na kofeinę objawia się koniecznością zwiększenia dawki leku, dla osiągnięcia takiego samego efektu farmakologicznego. Kofeina wykazuje tolerancję krzyżową z innymi metylokasantynami. Nie odnotowano takiej zależności w odniesieniu do innych związków psychoaktywnych, takich jak amfetamina i metylfenidat. U ludzi rozwój tolerancji zaobserwowano w ciągu kilku dni w przypadku wpływu kofeiny na mięsień sercowy, ciśnienie krwi, stężenie adrenaliny i noradrenaliny w osoczu, poziom reniny i diurezę [6]. Molekularnym podłożem uzależniającego działania kofeiny jest jej wpływ na receptory adenozynowe. U pacjentów z objawami zależności zaobserwowano wzrost liczby receptorów adenozynowych i zwiększoną wrażliwość na endogenną adenozyne tkaniki nerwowej mózgowej [25]. W przypadku kofeiny nie występuje mechanizm uzależnienia charakterystyczny dla typowych substancji psychoaktywnych (amfetamina, kokaina, nikotyna), polegający na wroście uwalniania dopaminy i zwiększonej aktywności w strukturze jądra półleżącego. Typowa droga podania kofeiny – doustna, a tym samym opóźniony efekt działania, zmniejszają ryzyko silnego uzależnienia. Pomimo spełnienia przez kofeinę niektórych kryteriów substancji odurzającej, obecne badania wskazują na niskie ryzyko uzależnienia w odniesieniu do innych substancji psychoaktywnych [6]. Kofeina w społeczeństwie nie jest traktowana jak narkotyk. Powszechnie uważa się, że jej spożycie jest w większości przypadków zgodne z wyznaczonymi kulturowo wzorcami i limitami, a ewentualne następstwa nadużywania są przemijające [25]. Przy przewlekłym nadużywaniu kofeiny nie obserwuje się patologicznych zmian narządów, jak w przypadku innych substancji uzależniających (alkohol, nikotyna) [8].

Kofeina w diecie

Kofeina jest powszechnie znanym składnikiem diety. Według szacunków jej codzienne spożycie dotyczy 90% populacji osób dorosłych na świecie. Dzielne spożycie kofeiny w krajach europejskich kształtuje się na poziomie 280–490 mg [20]. Najważniejszym źródłem kofeiny w diecie jest kawa. Spożycie nasion kawy w różnej formie praktykowano od Starożytności, zaś początek popularności picia naparu z jej nasion przypada na wiek XIV [1]. Zawartość kofeiny w jednej porcji naparu waha się od 27 do 282 mg. Jeszcze starsza tradycja wiąże się ze spożyciem herbaty, znanej w Chinach tysiące

lat przed Chrystusem [1]. W przypadku naparu z liści herbaty zawartość kofeiny w jednej porcji mieści się w przedziale 14–65 mg. Produkty spożywcze sporządzane na bazie kakaowca zawierają mniejsze ilości kofeiny. 100 g czekolady mlecznej zawiera 16–26 mg kofeiny, zaś porcja kakao lub czekolady do picia 4–5 mg [26]. Osobną grupę produktów żywnościowych zawierających kofeinę stanowią napoje typu Cola oraz napoje energetyczne. W pierwszym wypadku przeciętna zawartość związku w 100 ml napoju wynosi 10 mg. Napoje energetyczne zawierają zróżnicowaną ilość kofeiny wynoszącą od 50 do 505 mg w opakowaniu jednostkowym [26]. Nie wyznaczono dopuszczalnego dziennego pobrania kofeiny (ADI). Nie oznacza to jednak, że podaż tej substancji nie powinna być monitorowana. Z racji możliwości wystąpienia negatywnych skutków dla zdrowia, szczególnie ograniczeniom w spożyciu kofeiny podlegają kobiety ciężarne oraz dzieci. Za maksymalne dopuszczalne pobranie kofeiny w okresie ciąży przyjmuje się wartości od 300 do 600 mg/dobę. Wyższe dawki wiążą się z ryzykiem poronienia oraz niską masą urodzeniową dziecka [8]. Z racji łatwości przenikania związku do mleka matki, należy zachować ostrożność również w okresie laktacji. W przypadku dzieci do 12 roku życia dawka maksymalna kofeiny powinna wynosić 2,5 mg/kg m.c./dobę [12]. W przypadku tej grupy szczególnie uwagę budzi wzrastająca konsumpcja napojów energetycznych. Według danych połowę rynku tego rodzaju napojów stanowią ludzie młodzi, w wieku od 12 do 25 lat [21]. Istnieje niska świadomość konsekwencji zdrowotnych wynikających ze spożywania tych produktów w podanej grupie wiekowej. Od 2004 r. wprowadzono na terenie Unii Europejskiej wymóg znakowania produktów wysokokofeinowych, tzn. takich, które zawierają jej więcej niż 150 mg/l [27].

Wykorzystanie kofeiny w lecznictwie

Kofeina syntetyczna

Kofeina znajduje zastosowanie w leczeniu bólu, zwłaszcza głowy, niedomogów krążenia sercowo-naczyniowego oraz jako lek pobudzający czynność mózgu [4].

Wszystkie Farmakopee Polskie poddane przeglądowi (FP II–FP IX) zawierają monografie szczegółowe kofeiny [28]. Jeśli dana Farmakopea klasyfikuje substancje do wykazów A, B i N, kofeina zaliczona jest do wykazu substancji silnie działających (B). Wykaz dawek i podawanych działań kofeiny w poszczególnych Farmakopeach Polskich przedstawia **tabela 1**.

Kofeina wykorzystywana jest także do przygotowywania leków recepturowych. Służy głównie

do sporządzania mieszanek o działaniu przeciwbólowym. W recepturze aptecznej często stosowana jest w formie kofeino-benzoesu sodowego (*Coffeinum Natrium Benzoicum*) [15]. W Polsce zarejestrowanych jest 25 gotowych preparatów zawierających w swoim składzie kofeinę. Dominują wśród nich połączenia kofeiny z paracetamolem i NLPZ. Wymienione leki zawierają w jednej dawce od 25 do 100 mg kofeiny. Wszystkie preparaty kofeinowe dostępne w Polsce, z wyjątkiem leków przeciwmigrenowych (zawierających ergotaminę), są dostępne bez recepty lekarskiej (kategoria dostępności OTC) [15] (tabela 2).

Na terenie Polski dopuszczenie do obrotu, na podstawie decyzji Komisji Europejskiej, uzyskał również preparat Peyona, zawierający cytrynian kofeiny w stężeniu 20 mg/ml. Jest to płyn do infuzji i płyn doustny przeznaczony do leczenia pierwotnego bezdechu u wcześniaków. Produkt posiada kategorię dostępności Rpz. (wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania). W 2003 r. na podstawie decyzji Europejskiej Agencji Leków preparat uzyskał status leku sierocego [15, 29].

Kofeina znajduje zastosowanie w lecznictwie weterynaryjnym. Dopuszczenie do obrotu na terytorium Polski uzyskał preparat Coffenal. Jest to roztwór do iniekcji, przeznaczony do stosowania u koni, bydła, świń, owiec, kóz, psów i kotów. Stężenie kofeiny w preparacie wynosi 80 mg/ml. Wskazaniem do stosowania leku są zaburzenia pracy serca i niewydolność układu krążenia w przebiegu chorób infekcyjnych w stanach niezagrażających życiu [15, 29].

Surowce roślinne zawierające kofeinę

Metyloksantyny, w tym kofeina, należą do wtórnych metabolitów roślinnych. Obecność tych związków stwierdzono w prawie 100 gatunkach, co jest dowodem bardzo dużego rozpowszechnienia metyloksantyn w stosunku do innych alkaloidów roślinnych. Zawartość kofeiny w najważniejszych gatunkach ujęto w tabeli 3 [4, 29].

Pośród surowców zawierających kofeinę istotną pozycję w fitoterapii zajmują: nasienie guarany (*Paulliniae semen*), zarodek kola (*Colae embryo*) oraz liść mate (*Mate folium*). Pozostałe surowce wykorzystywane są powszechnie w celach spożywczych. Głównymi wskazaniami do stosowania wyżej wymienionych surowców leczniczych są stany zmęczenia, wyczerpania oraz czas rekonwalescencji. Istnieje także możliwość ich wykorzystania w leczeniu bólów migrenowych oraz stanów depresyjnych jako preparaty wspomagające. Surowce roślinne zawierające kofeinę są na ogół dobrze tolerowane, zwraca się jednak uwagę na występujące przeciwskazania do ich stosowania. Należą

Tabela 1. Wykaz dawek i działania kofeiny w poszczególnych Farmakopeach Polskich [28]

	Dawki	Działanie
FP II	Mdj = 0,5g Mdd = 1,5g	nie wymienione
FP III	Mdj = 0,5g Mdd = 1,5g	nie wymienione
FP IV	Dawki zwykle stosowane (doustne): J = 0,05–0,25 D = 0,5 Dawki maksymalne (doustne): J = 0,3 D = 1,5	pobudzający ośrodek oddechowy i naczynioruchowy
FP V	Dawki zwykle stosowane (doustne): J = 0,1–0,2 D = 0,3–0,5 Dawki maksymalne (doustne): J = 0,3 D = 1,5	analeptyczne, zwiększa wydzielanie soku żołądkowego i wydalanie moczu
FP VI	Dawki zwykle stosowane (doustne): J = 0,1–0,2 D = 0,3–0,5 Dawki maksymalne (doustne): J = 0,3 D = 1,5	pobudzające
FP VII	Nie wydano tomu z monografiemi szczegółowymi	
FP VIII	Dawki zwykle stosowane (doustne): J = 0,1–0,2 D = 0,3–0,5 Dawki maksymalne (doustne): J = 0,3 D = 1,5	pobudzające
FP IX	Dawki zwykle stosowane (doustne): J = 0,1–0,2 D = 0,3–0,5 Dawki maksymalne (doustne): J = 0,3 D = 1,5	pobudzające

Mdj – maksymalna dawka jednorazowa, Mdd – maksymalna dawka dobową, J – jednorazowa, D – dobową

do nich: choroba wrzodowa żołądka i dwunastnicy, zaburzenia pracy serca i układu krążenia (nadciśnienie, arytmia). Należy pamiętać, że surowce, podobnie jak sama kofeina, mogą powodować nadmierne pobudzenie oraz zaburzenia snu. Zalecana dzienna dawka nasion guarany wynosi 1–3 g w formie sproszkowanej. W przypadku liści mate zaleca się spożycie 3 g surowca na dobę lub naparu z 2 i 3 g liści na 150 ml wody, zażywanych odpowiednio raz i trzy razy w ciągu doby. Dawkowanie zarodka kola zaleca się na poziomie 1–3 g surowca, 2–3 razy w ciągu doby [4].

W ostatnich latach obserwuje się rosnące zainteresowanie nasionami guarany oraz pozyskiwaną z niego pastą. Surowiec ten charakteryzuje wysoka zawartość kofeiny, a także saponin i garbników. W obecności tych ostatnich upatruje się przyczyn znacznej aktywności przeciwutleniającej surowca [30]. Z kolei wysoka zawartość saponin może przekładać się na działanie adaptogenne nasion guarany, wykorzystywanych tradycyjnie w dorzeczu

Tabela 2. Leki zawierające kofeinę dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej

Nazwa	Postać	Zawartość kofeiny	Inne substancje czynne	Kategoria dostępności	Podmiot odpowiedzialny
Antygrypin	tabletki musujące	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (500mg) Acidum ascorbicum (150mg)	OTC	N.P. Pharma Sp. z o.o.
Apap Extra	tabletki powlekane	65 mg	Paracetamolium (500mg)	OTC	US Pharmacia Sp. z o.o.
Aspirin Activ	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (500mg)	OTC	Bayer Sp. z o.o.
Cardiol C	krople	72 mg/100 g	Tinctura Convallariae 27,0g Tinctura Valerianae 20,0g Tinctura Crataegi 20,0g Extractum Colae fl. 14,0g Ethanolium 70 ad 100,0g	OTC	Herbapol Wrocław
Cefalgin	tabletki	50 mg	Paracetamolium (250mg) Propyphenazonum (150mg)	OTC	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Coffecorn forte	tabletki drażowane	100 mg	Ergotamini tartras (1mg)	Rp.	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM
Coffecorn mite	tabletki drażowane	25 mg	Ergotaminum (0,5mg)	Rp.	Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM
Coffepirine Tabletki od bólu głowy	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (450mg)	OTC	Mercmed Sp. z o.o.
Doloprim	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg)	OTC	Farmaceutyczno-Chemiczna Spółdzielnia Pracy „GALENUS”
Erka	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg) Ethenzamidum (100mg)	OTC	Alofarm Fabryka Leków Sp. z o.o.
Etomar	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg) Ethenzamidum (100mg)	OTC	Mercmed Sp. z o.o.
Etopiryna Kontrol	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg)	OTC	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Etopiryna tabletki od bólu głowy	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg) Ethylsalicylamidum (100mg)	OTC	Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
Excedrin	tabletki powlekane	65 mg	Acidum acetylsalicylicum (250mg) Paracetamolium (250mg)	OTC	Novartis Consumer Health GmbH
FebriSan Tabs	tabletki powlekane	25 mg	Paracetamolium (500mg) Phenylephrini Hydrochloridum (5mg)	OTC	Nycomed Pharma Sp. z o.o.
Gripex Control	tabletki	50 mg	Paracetamolium (500mg)	OTC	US Pharmacia Sp. z o.o.
Gripex V-caps	kapsułki twarde	25 mg	Paracetamolium (300mg) Phenylephrini Hydrochloridum (5mg)	OTC	US Pharmacia Sp. z o.o.
Koferina - tabletki od bólu głowy	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (300mg) Ethenzamidum (100mg)	OTC	Wooller Limited Sp. z o.o.
Kopiryna - tabletki od bólu głowy	tabletki	50 mg	Acidum acetylsalicylicum (400mg)	OTC	Arrow Poland S.A.
Lady Comfort	tabletki powlekane	60 mg	Paracetamolium (500mg) Mepyramini Maleas (15mg)	OTC	Adamed Sp. z o.o.
Pabitan	tabletki	65 mg	Paracetamolium (500mg)	OTC	Pabianickie Zakłady Farmaceutyczne Polfa S.A.
Panadol Extra	tabletki powlekane	65 mg	Paracetamolium (500mg)	OTC	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.
Paralen Extra	tabletki powlekane	65 mg	Paracetamolium (500mg)	OTC	Zentiva k.s
Saridon	tabletki	50 mg	Paracetamolium (250mg) Propyphenazonum (150mg)	OTC	Bayer Sp. z o.o.
Solpadeine	kapsułki	30 mg	Paracetamolium (500mg) Codeini phosphas (8mg)	OTC	GlaxoSmithKline Consumer Healthcare Sp. z o.o.

Amazonki w podobnych celach, co *Panax ginseng* w medycynie chińskiej [4]. Ten wyjątkowy skład surowca przyczynia się także do hamowania rozwoju drobnoustrojów podczas stosowania wyciągów z guarany do płukania jamy ustnej, czego efektem jest zapobieganie powstawaniu płytki nazębnej [31].

Przeprowadzone badania kliniczne porównujące aktywność preparatów z guarany w stosunku do czystej kofeiny wykazały większe bezpieczeństwo i przedłużony efekt działania kofeiny pochodzącej z surowca naturalnego. Przyczyniło się to do sformułowania teorii występowania kofeiny w nasieniu

guarany w formie związanej z garbnikami. Komplex taki nazwano kompleksem guaraniny. Niestety kolejne badania nie wykazały istotnych różnic w działaniu kofeiny pochodzącej z nasion guarany i kofeiny syntetycznej. Teorii występowania kompleksu guaraniny nie można, więc uznać za potwierdzoną [4].

W Farmakopeach Polskich II i III wymieniane są jedynie dwa surowce zawierające kofeinę. Są to *Embryo Colae* oraz *Guarana*. Farmakopee Polskie II i III zawierają monografie szczegółowe obu surowców, a także monografie wyciągów z zarodka kola (*Extractum Colae fluidum*, *Extractum Colae siccum*). Farmakopea Polska IV została pozbawiona monografii *Guarana* w stosunku do poprzednich wydań. Edycje V i VI nie zawierały monografii surowców zawierających kofeinę. Nowsze Farmakopea Polskie posiadają monografię surowca *Colae semen*. W Polsce dopuszczone do obrotu są następujące leki, w skład których wchodzi wyciągi z surowców zawierających kofeinę – **tabela 4** [15]:

Oba zarejestrowane preparaty są dostępne bez recepty lekarskiej. Wskazaniem do stosowania leku Cardiacol C jest leczenie wspomagające w zaburzeniach czynności serca na tle nerwicowym. Preparat Penigra jest produktem przeznaczonym do stosowania u mężczyzn w łagodnych zaburzeniach erekcji.

Kofeina w suplementach diety

W ostatnich latach rośnie znaczenie preparatów określanych mianem suplementów diety na rynku produktów farmaceutycznych. Kofeina, zarówno jako czysta substancja, jak i w postaci wyciągów oraz surowców roślinnych, jest częstym składnikiem preparatów stosowanych w celu redukcji masy ciała oraz uzyskania pobudzenia i zniesienia uczucia zmęczenia [20]. Stosowanie tej kategorii produktów nie jest polecane ze względu na niepotwierdzoną skuteczność oraz potencjalne niebezpieczeństwo dla zdrowia. Znaczący wzrost zainteresowania suplementami diety zawierającymi kofeinę obserwujemy szczególnie wśród pacjentów otyłych na terenie USA. Mimo ostrzeżeń Federalnej Agencji ds. Leków, nadal jest to popularna forma walki z nadwagą i otyłością. Dane kliniczne

Tabela 3. Zawartość kofeiny w wybranych surowcach roślinnych

Gatunek	Rodzina	Organ	Zawartość kofeiny [%]
<i>Coffea arabica</i> Kawa arabska	Rubiaceae Marzanowate	nasiona	1,2–1,4
		liście	0,8–1,9
<i>Coffea canephora</i> Kawa robusta	Rubiaceae Marzanowate	nasiona	1,2–3,3
<i>Camellia sinensis</i> Herbata chińska	Theaceae Herbatowate	liście	2,0–3,0
<i>Theobroma cacao</i> Kakaowiec właściwy	Malvaceae Ślazowate	nasiona	0,6–0,8
<i>Ilex paraguariensis</i> (<i>Yerba mate</i>) Ostrokrzew paragwajski (Mate)	Aquifoliaceae Ostrokrzewowate	liście	1,0–2,0
<i>Paullinia cupana</i> Paulinia guarana	Sapindaceae Mydleńcowate	nasiona	1,1–7,0
<i>Cola nitida</i> Kola błyszcząca	Malvaceae Ślazowate	zarodek	1,5–2,5

wskazują jednak na znaczne ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych podczas stosowania kofeinowych suplementów diety w tym celu. Przykładem opisanych powikłań po długotrwałym zażywaniu suplementów diety zawierających kofeinę może być złośliwe nadciśnienie tętnicze i rozwarstwienie aorty oraz szereg innych działań niepożądanych charakterystycznych dla kofeiny. Osobne zagadnienie stanowi jakość tego typu produktów w zakresie ich czystości, zawartości i składu. Znanymi są przykłady łączenia kofeiny z synefryną. Jest to substancja stosowana w celu redukcji masy ciała, naturalnie otrzymywana z pomarańczy gorzkiej (*Citrus aurantium*). Preparaty takie wykazują zdolność do znacznego podwyższenia ciśnienia tętniczego krwi [32, 33]. Ponadto badania na pacjentach nie dały naukowych dowodów skuteczności tych produktów w redukcji masy ciała [20]. Stosowanie kofeiny i pomarańczy gorzkiej w tych preparatach jest wynikiem zakazu stosowania na terenie USA w suplementach diety efedryny. Substancje te wykazują pewne podobieństwo strukturalne do katecholamin, co jest przyczyną ich działania lipolitycznego, podobnego do działania efedryny. Suplementy diety zawierające kofeinę stosowane są także przez sportowców. Za ich pomocą próbują zwiększyć się wytrzymałość i wydolność wysiłkową zawodników. W tym celu stosuje się również preparaty łączące działanie kofeiny i tauryny, co

Tabela 4. Leki dopuszczone do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, w skład których wchodzi wyciągi z surowców zawierających kofeinę

Nazwa	Postać	wyciąg zawierający kofeinę	pozostałe substancje czynne	Podmiot odpowiedzialny
Cardiacol C	krople doustne, roztwór	 płynny wyciąg z zarodków kola (14 g/100 g preparatu)	nalewka z ziela konwalii 27g/100g nalewka z głogu 20g/100g nalewka kozłkowa 20g/100g	Grzegorz Nowakowski Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej „GEMI”
Penigra	kapsułka miękka	Wyciąg suchy z nasion guarany 30 mg	wyciąg suchy z owoców cytryńca chińskiego 40mg olejowy ekstrakt z owoców palmy sabalowej 30mg wyciąg suchy z drewna Muira Puama 40mg	Przedsiębiorstwo Produkcji Farmaceutycznej HASCOLEK S.A.

również może zwiększyć prawdopodobieństwo wystąpienia działań niepożądanych [34]. Dane z amerykańskiego rynku suplementów diety wskazują na znaczną rozpiętość dziennego pobrania kofeiny w przypadku stosowania maksymalnych zalecanych dawek tych preparatów. Wybiórcze badania wykazały, że wynosi ona od 1 mg/dobę do ponad 800 mg/dobę, a więc bliska jest dawce uznawanej za toksyczną. Ponadto nie wszystkie preparaty zawierające kofeinę zawierały informację na ten temat na opakowaniu produktu [27]. Na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej na producentach suplementów diety oraz środków spożywczych specjalnego przeznaczenia spoczywa obowiązek powiadomienia o pierwszym wprowadzeniu do obrotu wyżej wymienionych produktów. Rejestr zgłoszeń prowadzi Główny Inspektor Sanitarny. W tabeli 5 ujęto liczbę powiadomień o pierwszym wprowadzeniu do obrotu preparatów zawierających kofeinę (zarówno jako substancję, jak i składnik wyciągu roślinnego) w stosunku do wszystkich powiadomień w danym roku [35].

Jak wynika z przedstawionych danych, preparaty zawierające kofeinę niebędące lekami stanowią liczną grupę produktów dostępnych na terenie kraju. Zgłoszone w Polsce preparaty zawierające kofeinę posiadają kategorię suplementu diety lub środka spożywczego specjalnego przeznaczenia, w tym duża grupa stanowi środki spożywcze dla sportowców. Praktycznie wszystkie dostępne produkty są preparatami złożonymi, nie występują preparaty zawierające samą kofeinę, nieliczne suplementy zawierają wyłącznie nasiona guarany. Skład preparatów złożonych jest niezwykle zróżnicowany, kofeina i surowce kofeinowe występują między innymi w połączeniach ze związkami mineralnymi, witaminami, aminokwasami i składnikami pochodzenia roślinnego. Wśród surowców kofeinowych dominuje guarana, występują ponadto herbata, kawa, mate, kola oraz kakao. Stosowane są surowce sproszkowane oraz wyciągi. Wiele preparatów zawiera zarówno kofeinę syntetyczną, jak i naturalną, niestety często ich udział ilościowy nie jest określony [35].

Tabela 5. Zgłoszenia produktów zawierających kofeinę do Głównego Inspektora Sanitarnego w latach 2007–2013

Rok	Liczba preparatów kofeinowych (powiadomienia)	Procent preparatów kofeinowych	Powiadomienia ogółem
2007	104	5,20%	1998
2008	65	3,90%	1666
2009	188	4,28%	4388
2010	131	9,60%	1361
2011	174	6,22%	2797
2012	130	5,06%	2568
2013 (stan na 9.04)	2	0,87%	231

Podsumowanie

Kofeina jest związkiem chemicznym przyjmowanym systematycznie przez większość populacji wraz z pożywieniem. Do najważniejszych źródeł kofeiny w diecie należy zaliczyć kawę, herbatę, napoje typu cola, produkty na bazie kakao. Ponadto kofeina, zarówno syntetyczna, jak i zawarta w surowcach pochodzenia roślinnego, stosowana jest w celach leczniczych. W tym aspekcie znajduje zastosowanie przede wszystkim jako substancja o działaniu pobudzającym ośrodkowy układ nerwowy oraz zwiększająca siłę działania analgetyków [3]. Z powodu wykazywania przez kofeinę właściwości uzależniających oraz z uwagi na liczne działania niepożądane występujące przy nieracjonalnym jest stosowaniu należy kontrolować ilość zażywanej kofeiny (dotyczy to zwłaszcza grup szczególnie narażonych na jej szkodliwe działanie: kobiet ciężarnych i dzieci), a także czas terapii wykorzystującej ten związek [12].

Szeroki asortyment produktów farmaceutycznych zawierających kofeinę oferowany nie tylko w aptekach, lecz także w sprzedaży pozaaptecznej stwarza ryzyko niewłaściwego stosowania tego typu preparatów. Należy zwrócić uwagę, że duża część z nich stanowią produkty określane jako suplementy diety, których kontrola wydaje się niewystarczająca. Dodatkowo wiele preparatów tego typu nie posiada na opakowaniu lub w formie ulotki rzetelnej informacji na temat działania składników produktu i ryzyka związanego z jego stosowaniem [27, 34].

Uzależnienie od kofeiny obserwowane jest już przy przewlekłym spożywaniu względnie niskich dawek, tj. ok. 130 mg/dobę. Podawane przez producentów dawkowanie preparatów dopuszcza codzienne pobranie kofeiny na poziomie mogącym doprowadzić do wystąpienia objawów charakterystycznych dla uzależnienia od kofeiny.

Zgodność rzeczywistej zawartości substancji czynnej w postaci leku z wartością deklarowaną przez producenta stanowi ważny wskaźnik jakości preparatu. Parametr ten może decydować o powodzeniu i bezpieczeństwie terapii. Kontroli zawartości substancji aktywnej podlegają leki. Farmakopea Polska IX dopuszcza odchylenia od deklarowanej zawartości substancji czynnej. Jeśli w monografii szczegółowej nie podano inaczej, to wartość odchylenia dla tabletek o deklarowanej masie substancji czynnej poniżej 100 mg nie powinna przekraczać 10%, a w przypadku tabletek o deklarowanej zawartości substancji czynnej 100 mg lub wyższej 5%. Mimo że normy te nie obowiązują suplementów diety, to powszechne stosowanie tych preparatów przez pacjentów w celach leczniczych skłania do podjęcia analizy również w tym względzie.

W literaturze opisano liczne przypadki niezgodności zawartości rzeczywistej z deklarowaną w tego typu produktach. Stanowić to może potencjalne zagrożenie dla zdrowia, a w szczególnych wypadkach nawet życia pacjenta.

Otrzymano: 2013.07.05 · Zaakceptowano: 2013.08.02

Piśmiennictwo

- Bertil B.: Notes on the History of Caffeine Use. *Methylxanthines, Handbook of Experimental Pharmacology* 200 Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2011.
- Zajac M., Pawelczyk E., Jelińska A.: *Chemia leków*. Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego, Poznań, 2006.
- Sawynok J.: Caffeine and pain. *Pain*. 2011, 152: 726-729.
- Wichtl M.: *Herbal Drugs and Phytopharmaceuticals, Third Edition*. Medpharm Scientific Publishers, London, 2000.
- Nehlig A., Deby G.: Effects of coffee on the central nervous system. *Coffee and health*. London, 1994: 157-249.
- Nehlig A.: Are we dependent upon coffee and caffeine? A review on human and animal data. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. 1999, 23: 563-576.
- Smith A. Effects of caffeine on human behavior. *Food Chem. Toxicol.* 2002, 40: 1243-1255.
- Mutschler E.: *Farmakologia i Toksykologia*. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2004.
- James J.E., Rogers P.J.: Effects of caffeine on performance and mood: withdrawal reversal is the most plausible explanation. *Psychopharmacology*. 2005, 182: 1-8.
- Noordzij M., Uiterwaal C.S., Arends L.R., Kok F.J., Grobbee D.E., Geleijnse J.M.: Blood pressure response to chronic intake of coffee and caffeine; A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2005, 23: 921-928.
- Haller C.A., Benowitz N.L., Jacob P.: Hemodynamic effects of ephedra-free weight-loss supplements in humans. *Am J Med*. 2005, 118: 998-1003.
- Higdon J.V., Frei B.: Coffee and health: A review of recent human research. *Critical Review in Food Science and Nutrition*. 2006, 46: 101-123.
- Schmidt B., Roberts R.S., Davis P., Doyle L.W., Barrington K.J., Ohlsson A., Solimano A., Tin W.: Long-term effects of caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Eng. J Med*. 2007, 8: 1893-1901.
- Iqbal N., Ahmad B., Janbaz K.H. et al.: The effect of caffeine on the pharmacokinetics of acetaminophen in man. *Biopharm Drug Dispos* 1995, 16: 481-487.
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, www.urpl.gov.pl, (stan z czerwca 2013).
- Diener H.C., Pfaffenrath V., Pageler L. et al.: The fixed combination of acetylsalicylic acid, paracetamol and caffeine is more effective than single substances and dual combination for the treatment of headache: a multicentre, randomized, double-blind, single-dose, placebo-controlled parallel group study. *Cephalgia* 2005, 25: 776-787.
- Camann W.R., Murray R.S., Mushlin P.S., Lambert D.H.: Effects of oral caffeine on postdural puncture headache. A double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg*. 1990, 70: 181-184.
- Dodick D.W., Mosek A.C., Campbell J.K.: The hypnic ("alarm clock") headache syndrome. *Cephalgia*. 1998, 18: 152-156.
- Arnaud M.J.: *Metabolism of caffeine*. Garattini S, editor. Caffeine, coffee and health. New York: Raven Press. 1993: 43-95.
- Wierzejska R.: Kofeina – powszechny składnik diety i jej wpływ na zdrowie. *Rocznik Państwowego Zakładu Higieny* 2012, 63: 141-147.
- Babu K.M., Church R.J., Lewander W.: Energy drinks: The new eye-opener for Adolescents. *Clin. Ped. Emerg. Med*. 2008, 9: 35-42.
- Grosso L.M., Bracken M.B.: Caffeine metabolism, genetics and perinatal outcomes: a review of exposure assessment considerations during pregnancy. *Ann. Epidemiol.* 2005, 15: 460-466.
- Seiczuk W.: *Toksykologia współczesna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa, 2005.
- Lane J.D.: Effects of brief caffeinated-beverage deprivation on mood, symptoms, and psychomotor performance. *Pharmacol Biochem Behav* 1997, 58: 203-208.
- Griffiths R.R., Woodson P.P.: Caffeine physical dependence: a review of human and laboratory animal studies. *Psychopharmacology*. 1988, 94: 437-451.
- Jarosz M., Wierzejska R., Mojska H., Świdarska K., Siuba M.: Zawartość kofeiny w produktach spożywczych. *Bromat. Chem. Toksykol.* 2009, 3: 776-781.
- Andrews K.W., Schweitzer A., Zhao C. et al.: The caffeine contents of dietary supplements commonly purchased in the US: analysis of 53 products with caffeine-containing ingredients. *Anal Bioanal Chem*. 2007, 389: 231-239.
- Farmakopea Polska. *Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych*, Warszawa. II - 1946, III - 1954, IV - 1965, V - 1993, VI - 2002, VIII - 2008, IX - 2011.
- European Medicines Agency, <http://www.ema.europa.eu/ema/> (stan z czerwca 2013).
- Paschoin de Oliveira Campos M., Riechelmann R, Conceicao M.L. et al.: Guarana (*Paullinia cupana*) Improves Fatigue in Breast Cancer Patients Undergoing Systemic Chemotherapy. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*. 2011, 17: 505-512.
- Yamaguti-Sasaki E., Ito L.A.: Antioxidant capacity and *in vitro* prevention of dental plaque formation by extracts and condensed tannins of *Paullinia cupana*. *Molecules*. 2007, 12: 1950-1963.
- Jack S, Desjarlais-Renaud T, Pilon K.: Bitter orange or synephrine: Update on cardiovascular adverse reactions. *Can Adv React Newsltr*. 2007, 17: 2-3.
- Ahmed I.: Malignant hypertension and acute aortic dissection associated with caffeine-based ephedra-free dietary supplements: a case report. *Cases Journal*. 2009, 2: 6612.
- Maughan R.J., Greenhaff P.L, Hespel P.: Dietary supplements for athletes: Emerging trends and recurring themes. *Journal of Sports Sciences*. 2011, 29: 57-66.
- Główny Inspektorat Sanitarny Departament Żywności Prozdrowotnej, rejestr produktów objętych powiadomieniem o pierwszym wprowadzeniu do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej 2004-2013, www.gis.gov.pl. (stan z kwietnia 2013).