

Кофеин и алкоголь: взаимодействие при совместном употреблении. Психофизиологические, клинические и эпидемиологические исследования

РОЖАНЕЦ В.В.

к.б.н., рук. отдела фитотермакологии Российского НИИ здоровья (РНИИЗ);

в.н.с. лаборатории токсикологии Национального научного центра наркологии (ННЦН) Росздрава, Москва

НУЖНЫЙ В.П.

д.м.н., директор РНИИЗ, руководитель лаборатории токсикологии ННЦН Росздрава, Москва

Кофеин частично и избирательно восстанавливает психофизиологические параметры и способность человека к операторской деятельности, нарушенные в результате приёма малых и средних доз алкоголя. Вместе с тем, любая комбинация алкоголя с кофеином не приводит к полной нормализации психофизиологических показателей человека, обеспечивающих безопасное вождение автомобиля или иную операторскую деятельность, требующую повышенного внимания и аккуратности. Кофе или кофеин, содержащийся в кофе и чае, препятствуют появлению биохимических маркеров повреждения печени и формированию клинически выраженных проявлений заболевания этого органа у лиц, употребляющих алкоголь или подверженных другим факторам риска заболевания печени. У лиц, с повышенным артериальным давлением (АД), злоупотребляющих алкоголем, кофе снижает АД и препятствует развитию алкогольной гипертензии. Кофеин при совместном употреблении с алкоголем снижает риск возникновения почечно-каменной болезни. Умеренное совместное употребление алкоголя и кофеина не является фактором риска развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, рака поджелудочной железы, паркинсонизма, рецидивов никотиновой зависимости, морфометрических нарушений сперматогенеза и первичного бесплодия у женщин. Кофеин при совместном употреблении с алкоголем не является клинически или эпидемиологически доказанным фактором риска внезапной сердечной смерти. Кофеин не влияет на развитие толерантности к алкоголю и не является клинически доказанным фактором риска развития алкогольной зависимости у человека.

Введение

Кофеинсодержащие напитки (кофе, чай и др.) и алкогольные напитки давно и прочно вошли в пищевой рацион значительной части человечества. В разных этносах и странах сформировались устойчивые стереотипы, традиции и ритуалы употребления этих напитков. Некоторые из них предусматривают одновременное употребление кофеинсодержащих напитков и алкоголя. Негативные (медицинские, социальные и экономические) последствия избыточного потребления как напитков, содержащих кофеин, так и алкогольных напитков хорошо известны. Известны также и позитивные эффекты, обусловленные умеренным употреблением тех и других напитков.

В начале 1990-х годов на рынке стран Западной Европы и Америки появилась новая разновидность алкогольных напитков — "энергетические слабоалкогольные напитки". Они представляют собой слабоалкогольные газированные напитки, содержащие ряд ингредиентов, способных оказывать дополнительное биологическое действие (кофеин, таурин и некоторые витамины). Позже такие напитки стали быстро завоевывать "алкогольные" рынки других стран, в том числе и Российской Федерации.

Появление "энергетических" напитков вызвало неоднозначную реакцию как среди ряда представителей научного и медицинского сообщества, так и в обществе в целом. Предположения о негативном влиянии таких напитков на организм человека сводятся к вопросу о взаимодействии алкоголя и кофеина. В частности, высказаны опасения, что кофеинсодержащие слабоалкогольные напитки могут отрицательно влиять на психофизиологические реакции и, в том числе, ослаблять чувство опасности и осторожности при вождении автомобиля [40]. Эти опасения базируются

на способности кофеина оказывать психостимулирующее и так называемое эргогенное действие.

Психостимулирующее действие кофеина хорошо известно и в комментариях не нуждается. Под эргогенным эффектом подразумевается способность кофеина повышать работоспособность. Установлено, в частности, что кофеин (у спортсменов) не влияет на кислородную емкость крови, но позволяет развивать большую мощность при длительных тренировках и на соревнованиях. Это действие продолжается не менее 1 мин, но не более 2 ч. Последние исследования не подтверждают влияния кофеина на максимальную работоспособность, но указывают на его способность увеличивать выносливость и снижать чувство усталости. Точные механизмы эргогенного действия кофеина до сих пор установлены. Известно, однако, что потребление кофеина не приводит к дегидратации и нарушению ионного равновесия или возникновению других неблагоприятных явлений. Бытующее представление о способности кофеина облегчать окисление жиров и усвоение запасного гликогена в мышцах является в лучшем случае не полностью аргументированным. Частично действие кофеина может объясняться улучшением внутриклеточного ионного гомеостаза в работающей мышце [16].

Высказанное рядом исследователей предположение о возможности негативного взаимодействия кофеина и алкоголя широко тиражировалось в средствах массовой информации. Более того, в прессе периодически появлялись сообщения об иных тяжелых последствиях потребления "энергетических" напитков. Одно из них касалось смерти двух человек в Швеции в результате употребления напитка Red Bull в смеси с водкой. Шведская национальная комиссия по вопросам питания провела расследование по факту данных смертей. Однако никакой официальной

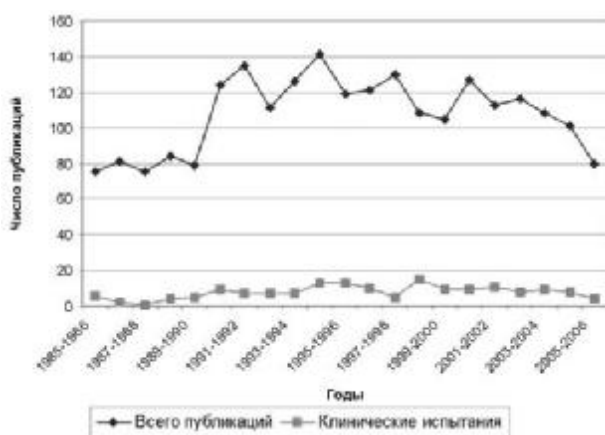


Рис. 1. Caffeine & alcohol (Pub Med): публикации за 20 лет.

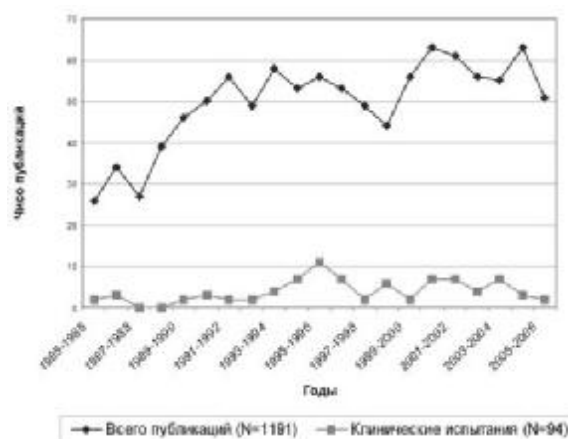


Рис. 2. Coffee & alcohol (Pub Med): публикации за 20 лет.

информации, подтверждающей причинную связь этих летальных исходов с употреблением Red Bull, представлено не было [The Daily Iowan, Stacey Rossman, 07.07.2003]. Аналогичным образом в Финляндии имелись сообщения об аллергических реакциях, вызванных употреблением Red Bull с водкой. Однако в информационном Центре токсических веществ центральной клиники хельсинского университета данные о реальных токсических реакциях, вызванных этим напитком, отсутствуют [Helsingin Sanomat, 09.07.2001]. Информационная атака на новую разновидность алкогольной продукции привела к тому, что продажа "энергетических" напитков в ряде европейских стран была регламентирована (Франция, Норвегия, Дания, Исландия).

Неудивительно, что вопрос о взаимодействии кофеина и алкоголя стал предметом пристального внимания многих исследовательских коллективов из разных стран мира. Анализ публикаций, доступных в базе данных PubMed на 03.02.06. при использовании ключевых слов caffeine and alcohol выявляет наличие 2558 научных исследований, в том числе 178 описаний клинических испытаний и 208 обзоров.

На рис. 1 представлена динамика научных публикаций по теме caffeine & alcohol за 20 лет. Из рисунка следует, что вплоть до 1990 г. указанная связка ключевых слов позволяет обнаружить примерно по 80 публикаций в год (фоновый уровень). Подавляющее число работ в этот период не касалось проблемы взаимодействия кофеина и алкоголя. Поисковая система выявляла работы, в которых алкоголь использовался в качестве экстрагента, растворителя, химического реактива и пр. Начиная с 1991 г. количество публикаций по указанной связке ключевых слов почти удвоилось благодаря исследованиям, посвященным рассматриваемой проблеме. Большая их часть была проведена на животных. Помимо экспериментальных исследований в этот период проводилось не менее четырех клинических исследований в год, а в отдельные годы их число доходило до 15.

Одновременно существенно возрос интерес и к проблеме сочетанного употребления кофе и алкоголя. Анализ публикаций при использовании ключевых слов coffee and (alcohol or ethanol) выявляет наличие 1191 публикации, в том числе 94 описания клинических исследований. Примечательно, что всплеск таких исследований также датируется началом 1990-х годов (рис. 2).

Очевидно, что анализ всего объема информации, касающейся взаимодействия кофеина и алкоголя, является непосильной задачей. Учитывая это, в настоящем обзоре рассматриваются лишь результаты психофизиологических, клинических и эпидемиологических исследований, проведенных с учетом критериев "доказательной медицины". Исследования такого рода имеют приоритетную ценность и информативность по сравнению с исследованиями, проведенными на лабораторных животных.

Психофизиологические исследования

Одно из первых плацебо-контролируемых испытаний совместного влияния кофеина и алкоголя на когнитивную, перцепционную и моторную функции было проведено на 68 здоровых добровольцах обоего пола в 1975 г. Было показано, что кофеин (300 мг/70 кг), введенный после этанола (0,75 г/кг), не влияет на фармакокинетику алкоголя и не уменьшает негативное влияние последнего на выполнение психофизиологических тестов за исключением теста на скорость реакции [14].

В рандомизированном исследовании влияния этанола и кофеина на концентрацию внимания испытуемых с использованием арифметического теста показано, что у мужчин оба агента вызывали ухудшение внимания, а их совместное действие было синергичным. У женщин алкоголь и кофеин увеличивали внимание, тогда как их совместное применение приводило к антагонистическому эффекту [28]. Ограниченное рандомизированное исследование, проведенное на 10 женщинах, показало, что по ряду психофизиологических тестов кофеин (250 мг) может частично противодействовать негативному влиянию низкой дозы (30 г) алкоголя на память и двигательную функцию, воздействуя на общие механизмы обработки информации, вовлеченные в психомоторную деятельность [27].

Необходимо иметь в виду, что достоверность результатов при исследовании действия алкоголя и кофеина на психофизиологические параметры испытуемых (как и в случае других клинических испытаний) в значительной мере определяется условиями проведения эксперимента, предусматривающими обязательное наличие слепого контроля. Это положение в полной мере иллюстрируется результатами специального рандомизированного исследования, выполненного на 12 здоровых добровольцах. Было доказано, что при выполнении психофизиологиче-

Таблица

Содержание кофеина в различных продуктах

Напиток	Содержание кофеина, мг/100 мл
Кофе молотый, различное приготовление	50,0—75,0
Кофе молотый декофеинизированный	1,3
Кофе растворимый	45,0
Кофе растворимый декофеинизированный	2,1
Чай чёрный, обычный	18,0
Чай зелёный, обычный	13,0
Чай в пакетиках	21,0
Молочный шоколад	3,4
Кофейный йогурт Данон	19,0
Кока Кола	9,4
Пепси Кола	8,0
Red Bull	34,0

ских тестов плацебо, обозначаемые как "кофеин" или как "алкоголь" проявляют себя как кофеин и алкоголь соответственно, по сравнению с плацебо, изначально обозначенным как "плацебо" [11].

В рандомизированном исследовании в условиях двойного слепого контроля, выполненном на восьми здоровых добровольцах, изучена фармакодинамика и фармакокинетика алкоголя (0,8 г/кг) и кофеина (400 мг) при их раздельном и совместном применении. Установлено, что кофеин уменьшает время простой реакции и увеличивает амплитуду вызванных потенциалов; напротив, алкоголь увеличивает время простой реакции и уменьшает амплитуду вызванных потенциалов. При совместном применении кофеина и алкоголя в указанных дозах никаких различий в показателях объективных тестов по сравнению с плацебо не выявлено, хотя испытуемые и отмечали субъективное чувство опьянения. Интересно, что алкоголь при совместном применении с кофеином увеличивал интегральную концентрацию кофеина в плазме крови [4]. Формально эти результаты можно интерпретировать как свидетельство сохранения психофизиологических показателей здоровых испытуемых в пределах нормы после приема небольшой дозы алкоголя на фоне употребления значительного количества крепкого кофе. Из данных, представленных в табл. 1, следует, что поступление в организм 400 мг кофеина может быть обеспечено употреблением 0,5—0,8 л кофе (табл. 1).

Подобному выводу противоречат данные ряда других работ, в частности результаты исследования действия алкоголя, кофеина и их смеси, выполненного на 12 опытных штурманах при решении ими профессиональных задач с навигационными картами. Оказалось, что употребление 75 мл алкоголя ухудшает точность выполнения визуального поиска и решения навигационных проблем, а кофеин на фоне алкоголя не оказывает влияния на выполнение тестовой задачи. При этом на скорость решения навигационных проблем ни алкоголь, ни кофеин сами по себе не влияют [36].

Влияние кофеина на алкогольиндуцированное ухудшение вождения автомобиля исследовали в модельном эксперименте на 15 здоровых испытуемых. После употребления индивидуально предпочитаемой дозы алкоголя (до 0,6 г/кг) и достижения фиксированной концентрации этанола в крови (0,08%) каждому испытуемому были предложены капсулы, содержащие 0, 200 или 400 мг кофеина. Контролем служили те же испытуемые, получавшие только плацебо или алкоголь или кофеин в тех же дозах. Через 45 мин участники эксперимента проходили тестирование по шкале субъективного ощущения и по ряду психофизиологических тестов. Алкоголь сам по себе замедлял скорость реакции, увеличивал латентность торможения и неустойчивость позы. Кофеин в обеих дозах несколько уменьшал латентность торможения, но не изменял скорость реакции и не влиял на устойчивость позы. При любой комбинации кофеина и алкоголя задержка времени торможения была выше, чем на фоне плацебо и алкоголя [32].

Аналогичные данные получены в клинических испытаниях на 12 здоровых испытуемых, которые должны были реагировать на сигналы, обозначающие вероятность разрешения или запрета поведенческой реакции. Алкоголь (0,65 г/кг) подавлял реакцию и на разрешающий, и на запрещающий сигнал. Кофеин (2—4 мг/кг) противо-

действовал эффекту алкоголя лишь на разрешающий, но не запрещающий сигнал [35].

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании с двойным слепым контролем, проведенном на 64 молодых здоровых добровольцах показано, что кофеин (110—120 мг/кг) отчетливо препятствует угнетающему действию алкоголя (0,66 г/кг) при выполнении тестов на психомоторную скорость, но мало эффективен в тестах на аккуратность выполнения задачи [33].

В перекрестном плацебо-контролируемом испытании исследовали влияние смеси "энергетических" напитков (по 350 мл) Red Bull (кофеин — 320 мг/л) и Bulldozer (кофеин — 120 мг/л) с алкоголем (1 г/кг) на психофизиологические показатели и характеристики сложной операторской деятельности у 10 здоровых 20-летних добровольцев. Показано, что алкоголь замедляет "скорость прохождения трассы" и увеличивает число "повреждений автомобиля" на компьютерном автосимуляторе. Использованные напитки не увеличивают "скорость прохождения трассы", однако Bulldozer, в отличие от напитка Red Bull, способствует снижению количества ошибок вождения — "повреждений автомобиля". Эти напитки не оказывают существенного влияния на показатели деятельности сердечно-сосудистой системы в состоянии алкогольного опьянения, но модифицируют влияние алкоголя на вертикальную устойчивость. Следует отметить, что данные результаты сложно интерпретировать в плане простого взаимодействия кофеина и алкоголя, поскольку Red Bull содержит также таурин, глюкуронолактон и витамины, а Bulldozer — экстракты гребней винограда, зеленого чая, лимонника и черники [1].

Клинические и эпидемиологические исследования, касающиеся сочетанного влияния кофеина и алкоголя на развитие соматических заболеваний

Результаты многолетних клинических наблюдений позволили прийти к заключению, что умеренное совместное употребление алкоголя и кофеина не является фактором риска развития язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, включая двенадцатиперстную кишку [22].

Эпидемиологические исследования, проведенные на 2295 жителях США, обнаружили отрицательную корреляцию между совместным употреблением кофе и слабоалкогольных напитков (пиво) с риском возникновения почечно-каменной болезни [45].

Многолетнее проспективное исследование, включившее в себя около 2 млн человеко-дней и 288 случаев первичного рака поджелудочной железы не выявило достоверного влияния употребления кофе и алкогольных напитков на частоту заболеваемости [37], как и на морфометрические показатели спермы у здоровых испытуемых репродуктивного (18–35 лет) возраста [50].

Известно, что курение и употребление кофе уменьшают риск заболеваемости болезнью Паркинсона. Длительное проспективное исследование, включившее в себя 415 случаев впервые диагностированной болезни, показало, что умеренное потребление алкоголя при употреблении кофе и курении не увеличивает риска этого заболевания [20].

В рандомизированных клинических исследованиях доказано, что умеренное употребление кофеина и алкоголя не обостряет проявлений синдрома отмены никотина и не влияет на частоту рецидивов у лиц, отказавшихся от курения [23].

К негативным последствиям совместного употребления кофе и алкогольных напитков относят повышенный риск перелома тазовых костей и предплечий у женщин преклонного возраста [21], а также ночную полиурию у пожилых мужчин [26].

Некоторые эпидемиологические исследования указывают на вероятную роль употребления алкоголя и кофеина (а также кокаина, марихуаны и ряда лекарственных средств) в качестве факторов риска первичного бесплодия у женщин. Роль сочетанного потребления кофеина и алкоголя при этом не установлена [6]. В проспективном исследовании, проведенном среди 124 женщин, занятых в производстве, оценивали влияние алкоголя и кофе на вероятность зачатия. Установлено, что вероятность зачатия в том менструальном цикле, во время которого участницы обследования употребляли алкоголь, уменьшается вдвое. Аналогичным образом вероятность зачатия снижается и при сочетанном употреблении алкоголя и кофе. При этом употребление кофе (без алкоголя) не влияет на данный показатель. Авторы приходят к выводу, что при планировании беременности необходимо воздерживаться от алкоголя [17]. Тем не менее, для женщин, планирующих беременность, высказываются рекомендации по ограничению потребления не только алкоголя (до 4 порций в неделю), но и кофеина (до 250 мг в день) [5].

Одним из неспецифических биохимических маркеров употребления алкоголя, признанных Управлением по контролю над продуктами и лекарствами США (FDA), является уровень активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) в сыворотке крови. Повышенная активность ГГТ также указывает на формирование алкогольного поражения печени. Рандомизированное исследование, включившее в себя 6010 финнов в возрасте 25–64 года,

выявило наличие положительной корреляции между активностью ГГТ и употреблением алкоголя, возрастом, мужским полом, количеством выкуриваемых сигарет, общим холестерином сыворотки, холестерином высокой плотности, ЧСС, диастолическим АД и индексом массы тела. Употребление кофе (от четырех до семи и более чашек в день) достоверно снижает активность ГГТ, причем заваренный кофе чаще приводит к снижению активности ГГТ, чем фильтрованный или растворимый напиток. [39].

Обширные эпидемиологические исследования, проведенные в Японии, включившие около 13 тыс. жителей обоих полов, также выявили строгую отрицательную корреляцию между уровнем употребления кофе и активностью ГГТ у лиц, употребляющих алкоголь. Эта закономерность не наблюдается у непьющих мужчин и весьма слабо выражена среди женщин. Подобная обратная зависимость обнаружена также между уровнем употребления кофе и активностями сывороточных аспартат- и аланин-аминотрансфераз (АСТ и АЛТ), также являющихся маркерами злоупотребления алкоголем и алкогольного поражения печени. Примечательно, что употребление зеленого чая не оказывает влияния на активность печеночных ферментов в сыворотке крови у лиц, злоупотребляющих алкоголем [48]. Иными словами, кофе, в отличие от зеленого чая, ослабляет выраженность гепатотоксического действия алкоголя.

Французские авторы на основании исследования уровня ГГТ, АСТ и аполиipoproteина А1 в плазме крови, среднего корпускулярного объема эритроцитов, индексов котинина (основного метаболита никотина) и кофеина в моче, длительности и выраженности потребления алкоголя, показателей потребления кофе и курения у 160 больных алкоголизмом пришли к заключению, что фактором, негативно коррелирующим с биологическими маркерами хронической алкогольной интоксикации является потребление самого кофе, а не кофеина. Было высказано предположение, что гепатопротекторным действием обладают иные, чем кофеин, компоненты кофе [3].

Анализ 128 934 историй болезней жителей Калифорнии, обращавшихся за госпитализацией или погибших в дальнейшем от алкогольного цирроза печени, показал, что употребление кофе (четыре и более чашек в день), но не чая, влаетеро снижает риск данного заболевания. Эта закономерность прослеживается в различных группах пациентов без предшествующих заболеваний желудочно-кишечного тракта, обследованных за 5 лет до госпитализации или смерти. При этом употребление кофе не влияет на риск заболевания неалкогольным циррозом печени [30].

Обратная зависимость между употреблением кофе и риском заболевания алкогольным циррозом печени у лиц, злоупотреблявших алкоголем, обнаружена также в работе итальянских авторов, исследовавших методом случай-контроль 115 пациентов с первичным диагнозом цирроза печени и 167 контрольных пациентов [7]. Проспективное (на протяжении 17 лет) эпидемиологическое исследование причин смерти у 51 306 пациентов, прошедших кардиологическое обследование в клиниках Норвегии, также подтвердило наличие обратной зависимости между употреблением кофе и риском алкогольного цирроза печени [49].

Интересно, что обратная зависимость между употреблением кофе (но не зеленого чая) и содержанием мочевой кислоты в сыворотке крови была выявлена при обследо-

вании 2240 солдат японских сил самообороны. У лиц, употреблявших пять или более чашек кофе в день, концентрация мочевой кислоты составила 56 мг/л против 60 мг/л для употреблявших одну или менее чашек кофе. Это небольшое различие было высоко достоверным ($p < 0,0001$), однако оно не зависело от возраста, уровня АД, сывороточного креатинина, общего холестерина и холестерина высокой плотности, от курения и употребления алкоголя, включая пиво [29].

Следует отметить, что "некофеиновый" механизм гепатопротекторного эффекта употребления кофе у лиц с высоким риском заболеваний печени признается не всеми исследователями. Эпидемиологическое наблюдение за 5944 лицами с высоким риском заболеваний печени, факторами которого являются употребление алкоголя, вирусный гепатит, избыточная масса тела, высокое содержание железа и ухудшение метаболизма глюкозы, выявило достоверное увеличение активности сывороточной АЛТ у 8,7% этой популяции. Снижение активности АЛТ было связано с увеличением потребления кофе, и кофеина. У лиц из группы риска, употреблявших две или более чашки кофе в день, вероятность увеличения активности АЛТ была вдвое ниже, чем у тех, кто не употреблял этот напиток. При сравнении лиц с максимальным и минимальным употреблением кофеина выявлено трехкратное снижение риска увеличения активности АЛТ [41].

В другое эпидемиологическое исследование были включены 9849 участников, которые были госпитализированы по различным показаниям или умерли с диагнозом хронического заболевания печени или цирроза печени. При средней длительности наблюдения 19 (0,02–22,1) лет кумулятивный уровень хронического заболевания печени составил 1,4%. Многофакторный анализ показал, что у пациентов, употреблявших две и более чашек кофе или чая в день, частота заболеваний печени была вдвое ниже, чем у тех, кто употреблял менее одной чашки этих напитков. Данный эффект наблюдался лишь у лиц с высоким риском заболевания печени. Помимо этого, среди 9650 участников обследования, предоставивших детальную информацию о предпочитаемых напитках, употребление стандартного (заваренного) кофе или кофеина также было связано с уменьшением риска развития хронических заболеваний печени. По мнению авторов, употребление и чая, и кофе, и кофеина снижает риск клинически выраженного заболевания печени в данной группе пациентов [42].

Многочисленные перекрестные эпидемиологические исследования убедительно свидетельствуют о тесной взаимосвязи употребления алкоголя и повышенного АД, связанного с увеличением активности сывороточной ГГТ. В рандомизированном клиническом исследовании японских авторов, проведенном на 42 добровольцах, которые постоянно выпивали не менее 60 г алкоголя в день и имели повышенное АД, показано, что употребление более чем трех чашек кофе в день через четыре недели приводило к снижению систолического и диастолического АД на 7–10 и 3–7 мм соответственно. Прекращение употребления кофе сопровождалось увеличением АД. Авторы рекомендуют гипертоникам, употребляющим алкоголь, сократить его дневную дозу до 30 мл и вместе с тем, рассматривают употребление кофе как фактор, способный уменьшить распространенность алкогольной гипертонии среди лиц молодого и среднего возраста [15].

Следует отметить, что и алкоголь, и кофе при условии независимого употребления являются факторами риска развития фибрилляции предсердий. Так, по результатам рандомизированного клинического испытания, основанного на опросе 100 пациентов обоих полов, установлено, что наиболее значимыми триггерами пароксизмальной фибрилляции предсердий являются физический стресс (54%), усталость (41%), употребление алкоголя (34%) и кофе (25%). Влияние совместного употребления кофе и алкоголя в этой работе не изучено [18].

Перекрестное исследование относительного риска отдельного употребления кофе или алкоголя как триггеров внезапной сердечной смерти, проведенное путем опроса врачей, родственников или близких 309 скончавшихся, показало, что употребление этих напитков за один или два часа до смерти соответственно являются реальными триггерами данного исхода. Влияние совместного употребления обоих напитков в силу ограниченности выборки не исследовано [44]. Вместе с тем, использование аналогичного математического подхода свидетельствует о том, что не менее значимыми факторами риска внезапной сердечной смерти являются метеорологические факторы и эмоциональный стресс [8].

Клинические и эпидемиологические исследования влияния кофеина на формирование алкогольной зависимости

Анализ публикаций, доступных в базе данных PubMed на 11.01.06, при использовании сочетания ключевых слов: *caffeine and ((alcohol abuse) or alcoholism)* — выявляет наличие 83 исследований, 15 обзоров и 3 клинических испытаний.

Ни одна из этих работ не содержит прямых или косвенных указаний на возможную роль однократного или систематического употребления кофеина или кофеинсодержащих продуктов в качестве сопутствующих или кондициональных факторов формирования патологической алкогольной мотивации у человека.

При обсуждении результатов исследований сочетанного действия кофеина и алкоголя в опытах на животных нередко упоминается усиление положительно подкрепляющего действия алкоголя кофеином и никотином, якобы обусловившее традицию совместного употребления продуктов, содержащих эти вещества (три "с" — coffee, cognac, cigar) [46]. Столь простой тип взаимодействия этих соединений не находит подтверждения ни в рандомизированных клинических испытаниях, ни в эпидемиологических исследованиях.

Вероятно, исходной точкой для предположения о потенцирующем влиянии кофеина на формирование алкогольной мотивации стало исследование, выполненное на крысах. У животных, находившихся в условиях свободного выбора между 2–10%-ными растворами этанола и водой на протяжении одного часа, однократное внутрибрюшинное введение кофеина в дозе 5 или 10 мг/кг за 30 мин до тестирования вызывало дозозависимое увеличение потребления этанола. Влияние кофеина на сохранение предпочитаемого уровня потребления этанола крысами было неоднозначно и характеризовалось обращенной U-образной кривой доза—эффект [31]. Между тем, в другом, сходном по дизайну эксперименте, показано, что внутрибрюшинное введение кофеина голодным крысам за 30 мин до предоставления им свободного доступа к

5%-ному раствору этанола подавляло потребление раствора спирта [9, 25].

Результаты клинических исследований свидетельствуют лишь о том, что у больных алкоголизмом после детоксикации обнаруживается склонность к "сдвигу" неконтролируемой потребности в сторону употребления большего количества кофе, никотина и сладостей [24]. Косвенным опровержением патогенетической связи между развитием алкоголизма и употреблением кофеинсодержащих продуктов является невозможность полного купирования острых и хронических эффектов алкоголя с помощью кофеина [38]. На отсутствие такой связи указывает и то обстоятельство, что так называемое облегчающее влияние кофеина на тяжесть алкогольной интоксикации зависит от выраженности ожидания этого эффекта [12].

Имеется сообщение о возможном увеличении толерантности человека, находящегося в условиях эксперимента, к психомоторным эффектам алкоголя в случае его предшествующего употребления в сочетании с кофеином. На трех группах добровольцев по 7 чел. в каждой исследовано влияние трех тренировок, проводившихся с интервалом от суток до недели на качество выполнения простого психомоторного теста. В рамках этих тренировок испытуемым предлагали алкоголь (0,65 г/кг), алкоголь с кофеином (0,4 г/кг) или кофеин. Существенно, что тренировки проводили при наличии обратной связи с экспериментатором, констатировавшим успех или неудачу каждой попытки по сравнению с фоновыми показателями. В этих условиях у испытуемых, получавших смесь алкоголя и кофеина, показатели выполнения теста были достоверно выше, чем в группах, получавших лишь алкоголь или кофеин. Психоэмоциональное состояние испытуемых при этом не изменялось [10]. Очевидно, что результаты подобных экспериментов не могут быть интерпретированы как вызванное кофеином длительное увеличение толерантности к алкоголю, приводящей к возникновению алкогольной зависимости [2]. Ранее в столь же ограниченном по объему исследовании было показано, что обратная связь с испытуемым, носящая характер положительного подкрепления (информация о положительном результате и/или денежное вознаграждение), достаточна для выработки кратковременной толерантности к воздействию алкоголя на психомоторные показатели испытуемых уже после нескольких тренировок [43].

Известно, что различные соединения, вызывающие зависимость, объединяют их способность увеличивать дофаминергическую нейротрансдукцию в дорзальных и вентральных отделах стриатума. Действие дофамина дополнительно регулируется другими нейротрансдукторами, включая глутамат, серотонин и аденозин. Эти нейротрансдукторы, как и их антагонисты, влияют на структуру фосфорилирования дофамин- и ц-АМФ-регулируемого фосфопротеина, имеющего молекулярную массу 32 килодальтон (DARPP-32). В свою очередь, характер фосфорилирования DARPP-32 определяет его способность модулировать активности полифункциональной серин/треонин протеинфосфатазы и протеинкиназы А, что обеспечивает его ключевую роль в интеграции различных биохимических, электрофизиологических и поведенческих ответов, определяемых дофамином.

Помимо нейромедиаторов на характер фосфорилирования DARPP-32 влияют различные соединения, способ-

ные вызывать зависимость, — морфин, LSD, никотин, кокаин, амфетамин, кофеин и этанол. Известно, что кофеин является антагонистом аденозиновых А1- и А2-рецепторов, причем А2-рецепторы обеспечивают реализацию стимулирующего действия кофеина при участии DARPP-32 [13]. Острые и хронические эффекты этанола также реализуются при участии фосфопротеина DARPP-32. В частности, положительное подкрепляющее действие этанола осуществляется путем подавления функции глутаматных NMDA-рецепторов. В структурах мозга, содержащих DARPP-32, это осуществляется с участием дофаминовых D1-рецепторов, стимулирующих фосфорилирование одной из субъединиц NMDA-рецепторов [34]. Принципиально важным представляется то обстоятельство, что мишенями действия дофамина и кофеина являются различные субпопуляции нейронов полосатого тела. Иными словами, конкретные молекулярные механизмы воздействия этих двух соединений на мозг независимы [47].

Заключение

Кофеин обладает способностью частично и избирательно восстанавливать психофизиологические параметры и способность к операторской деятельности, нарушенные в результате приема малых и средних доз алкоголя. Вместе с тем, любая комбинация алкоголя с кофеином не приводит к полной нормализации психофизиологических показателей человека, обеспечивающих безопасное вождение автомобиля или иную операторскую деятельность, требующую повышенного внимания и аккуратности.

Кофе или кофеин, содержащийся в кофе и чае, препятствуют появлению биохимических маркеров повреждения печени и формированию клинически выраженных проявлений заболевания этого органа у лиц, употребляющих алкоголь или подверженных другим факторам риска заболевания печени.

У лиц, злоупотребляющих алкоголем и имеющих повышенное АД, употребление кофе может снижать систолическое и диастолическое АД или препятствовать развитию алкогольной гипертензии.

Кофеин при совместном употреблении с алкоголем снижает риск возникновения почечно-каменной болезни.

Кофеин при совместном употреблении с алкоголем не является клинически или эпидемиологически доказанным фактором риска внезапной сердечной смерти.

Умеренное совместное употребление алкоголя и кофеина не является фактором риска развития язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, рака поджелудочной железы, паркинсонизма, рецидивов никотиновой зависимости, морфометрических нарушений сперматогенеза и первичного бесплодия у женщин.

Кофеин не влияет на развитие толерантности к алкоголю и не является клинически доказанным фактором риска развития алкогольной зависимости у человека.

Совместное употребление алкоголя и кофеина может увеличивать риск переломов костей при остеопорозе у женщин преклонного возраста и риск ночной полиурии у пожилых мужчин.

Сведения о тяжелых негативных последствиях сочетанного употребления кофеина и алкоголя, появляющиеся в средствах массовой информации, в своем большинст-

ве являются тенденциозными и мало аргументированными. Представляется вероятным, что "информационная атака" на кофеинсодержащие слабоалкогольные напитки является элементом конкурентной борьбы за рынок сбыта алкогольной продукции.

Список литературы

1. Пометов Ю.Д., Ковалева А.В., Демешина И.В. и др. Физиологические эффекты сочетанного употребления "энергетических" напитков и алкоголя// *Вопр. наркологии*. — 2004. — № 6. — С. 52—58.
2. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed.). — Washington, DC: Author, 1994.
3. Aubin H.J., Laureau C., Zerah F. et al. Joint influence of alcohol, tobacco, and coffee on biological markers of heavy drinking in alcoholics// *Biol. Psychiatry*. — 1998. — Vol. 44(7). — P.638—643.
4. Azcona O., Barbanoj M.J., Torrent J. et al. Evaluation of the central effects of alcohol and caffeine interaction// *Br. J. Clin. Pharmacol.* — 1995. — Vol. 40(4). — P.393—400.
5. Barbieri R.L. The initial fertility consultation: recommendations concerning cigarette smoking, body mass index, and alcohol and caffeine consumption// *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 185(5). — P.1168—1173.
6. Buck G.M., Sever L.E., Batt R.E. et al. Life-style factors and female infertility// *Epidemiology*. — 1997. — Vol. 8(4). — P.435—441.
7. Corrao G., Lepore A.R., Torchio P. et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. // *Eur. J. Epidemiol.* — 1994. — Vol. 10(6). — P.657—664.
8. Culic V. Triggering of sudden cardiac events by coffee and alcohol consumption: what do we know?// *Croat. Med. J.* — 2005. — Vol. 46(1). — P.150—151.
9. Dietze M.A., Kulkosky P.J. Effects of caffeine and bombesin on ethanol and food intake// *Life Sci.* — 1991. — Vol. 48(19). — P.1837—1844.
10. Fillmore M.T. Alcohol tolerance in humans is enhanced by prior caffeine antagonism of alcohol-induced impairment// *Exp. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 11(1). — P.9—17.
11. Fillmore M.T., Mulvihill L.E., Vogel-Sprott M. The expected drug and its expected effect interact to determine placebo responses to alcohol and caffeine// *Psychopharmacology (Berl.)*. — 1994. — Vol. 115(3). — P.383—388.
12. Fillmore M.T., Roach E.L., Rice J.T. Does caffeine counteract alcohol-induced impairment? The ironic effects of expectancy// *J. Stud. Alcohol.* — 2002. — Vol. 63(6). — P.745—754.
13. Fison G., Borgkvist A., Usiello A. Caffeine as a psychomotor stimulant: mechanism of action. // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2004. — Vol. 61(7—8). — P.857—872.
14. Franks H.M., Hagedorn H., Hensley V.R. et al. The effect of caffeine on human performance, alone and in combination with ethanol// *Psychopharmacologia*. — 1975. — Vol. 45(2). — P.177—181.
15. Funatsu K., Yamashita T., Nakamura H. Effect of coffee intake on blood pressure in male habitual alcohol drinkers// *Hypertens. Res.* — 2005. — Vol. 28(6). — P.521—527.
16. Graham TE. Caffeine and exercise: metabolism, endurance and performance// *Sports. Med.* — 2001. — Vol. 31(11). — P.785—807.
17. Hakim R.B., Gray R.H., Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility// *Fertil. Steril.* — 1999. — Vol. 71(5). — P.974.
18. Hansson A., Madsen-Hardig B., Olsson S.B. Arrhythmia-provoking factors and symptoms at the onset of paroxysmal atrial fibrillation: a study based on interviews with 100 patients seeking hospital assistance// *BMC. Cardiovasc. Disord.* — 2004. — Vol. 4. — P. 13.
19. Harland B.F. Caffeine and nutrition// *Nutrition*. — 2000. — Vol. 16(7—8). — P.522—526.
20. Hernan M.A., Chen H., Schwarzschild M.A. et al. Alcohol consumption and the incidence of Parkinson's disease// *Ann. Neurol.* — 2003. — Vol. 54(2). — P.170—175.
21. Hernandez-Avila M., Colditz G.A., Stampfer M.J. et al. Caffeine, moderate alcohol intake, and risk of fractures of the hip and forearm in middle-aged women// *Am. J. Clin. Nutr.* — 1991. — Vol. 54(1). — P. 157—163.
22. Holstege A. Effects of nicotine, alcohol and caffeine on the incidence, healing and recurrence rate of peptic ulcer// *Z. Gastroenterol.* — 1987. — Vol. 25(Suppl 3). — P.33—40.
23. Hughes J.R., Oliveto A.H. Coffee and alcohol intake as predictors of smoking cessation and tobacco withdrawal// *J. Subst. Abuse.* — 1993. — Vol. 5(3). — P.305—310.
24. Junghanns K., Veltrup C., Wetterling T. Craving shift in chronic alcoholics// *Eur. Addict. Res.* — 2000. — Vol. 6(2). — P.64—70.
25. Kakuda T., Sakane I., Takihara T. et al. Effects of tea (*Camellia sinensis*) chemical compounds on ethanol metabolism in ICR mice// *Biosci. Biotechnol. Biochem.* — 1996. — Vol. 60(9). — P.1450—1454.
26. Kallas H.E., Chintanadilok J., Maruenda J. et al. Treatment of nocturia in the elderly// *Drugs Aging*. — 1999. — Vol. 15(6). — P.429—437.
27. Kerr J.S., Sherwood N., Hindmarch I. Separate and combined effects of the social drugs on psychomotor performance// *Psychopharmacology*. — 1991. — Vol. 104(1). — P.113—119.
28. Keuchel I., Kohlen R., Lienert G.A. The effects of alcohol and caffeine on concentration test performance// *Arzneimittelforschung*. — 1979. — Vol. 29(6). — P.973—975.
29. Kiyohara C., Kono S., Honjo S. et al. Inverse association between coffee drinking and serum uric acid concentrations in middle-aged Japanese males// *Br. J. Nutr.* — 1999. — Vol. 82(2). — P.125—130.
30. Klatsky A.L., Armstrong M.A. Alcohol, smoking, coffee, and cirrhosis// *Am. J. Epidemiol.* — 1992. — Vol. 136(10). — P.1248—1257.
31. Kunin D., Gaskin S., Rogan F. et al. Caffeine promotes ethanol drinking in rats. Examination using a limited-access free choice paradigm// *Alcohol*. — 2000. — Vol. 21(3). — P.271—277.
32. Liguori A., Robinson J.H. Caffeine antagonism of alcohol-induced driving impairment// *Drug. Alcohol. Depend.* — 2001. — Vol. 63(2). — P.123—129.
33. Mackay M., Tiplady B., Scholey A.B. Interactions between alcohol and caffeine in relation to psychomotor speed and accuracy// *Hum. Psychopharmacol.* — 2002. — Vol. 17(3). — P.151—156.
34. Maldve R.E., Zhang T.A., Ferrani-Kile K. et al. DARPP-32 and regulation of the ethanol sensitivity of NMDA receptors in the nucleus accumbens// *Nat. Neurosci.* — 2002. — Vol. 5. — P.641—648.
35. Marczinski C.A., Fillmore M.T. Dissociative antagonistic effects of caffeine on alcohol-induced impairment of behavioral control// *Exp. Clin. Psychopharmacol.* — 2003. — Vol. 11(3). — P.228—236.
36. Marsden G., Leach J. Effects of alcohol and caffeine on maritime navigational skills// *Ergonomics*. — 2000. — Vol. 43(1). — P.17—26.
37. Michaud D.S., Giovannucci E., Willett W.C. et al. Coffee and alcohol consumption and the risk of pancreatic cancer in two prospective United States cohorts// *Cancer Epidemiol. Biomarkers. Prev.* — 2001. — Vol. 10(5). — P. 429—437.
38. Miller N.S. Pharmacotherapy in alcoholism// *J. Addict. Dis.* — 1995. — Vol. 14(1). — P.23—46.
39. Poikolainen K., Vartiainen E. Determinants of gamma-glutamyltransferase: positive interaction with alcohol and body mass index, negative association with coffee// *Am. J. Epidemiol.* — 1997. — Vol. 146(12). — P.1019—1024.
40. Riesselmann B., Rosenbaum F., Schneider V. Alcohol and energy drink-can combined consumption of both beverages modify automobile driving fitness?// *Blutalkohol*.—1996. — Vol. 33(4) — P.201—208.
41. Ruhl C.E., Everhart J.E. Coffee and caffeine consumption reduce the risk of elevated serum alanine aminotransferase activity in the United States// *Gastroenterology*. — 2005a. — Vol. 128(1). — P.24—32.
42. Ruhl C.E., Everhart J.E. Coffee and tea consumption are associated with a lower incidence of chronic liver disease in the United States// *Gastroenterology*. — 2005b. — Vol. 129(6). — P.1928—1936.

43. Sdao-Jarvie K., Vogel-Sprott M. Response expectancies affect the acquisition and display of behavioral tolerance to alcohol// Alcohol. — 1991. — Vol. 8(6). — P.491—498.

44. Selb Semerl J., Selb K. Coffee and alcohol consumption as triggering factors for sudden cardiac death: case-crossover study// Croat. Med. J. — 2004. — Vol. 45(6). — P.775—780.

45. Shuster J., Finlayson B., Scheaffer R.L. et al. Primary liquid intake and urinary stone disease// J. Chronic Dis. — 1985. — Vol. 38(11). — P.907—914.

46. Sudakov S.K., Rusakova I.V., Medvedeva O.F. Effect of chronic caffeine consumption on changes in locomotor activity of WAG/G and Fischer-344 rats induced by nicotine, ethanol, and morphine// Bull. Exp. Biol. Med. — 2003. — Vol. 136(6). — P.563—565.

47. Svenningsson P., Nairn A.C., Greengard P. DARPP-32 mediates the actions of multiple drugs of abuse// AAPS. J. — 2005. — Vol. 7(2). — P.353—360.

48. Tanaka K., Tokunaga S., Kono S. et al. Coffee consumption and decreased serum gamma-glutamyltransferase and aminotransferase activities among male alcohol drinkers// Int. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 27(3). — P.438—443.

49. Tverdal A., Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis// Ann. Epidemiol. — 2003. — Vol. 13(6). — P.419—423.

50. Vine M.F., Setzer R.W. Jr., Everson R.B. et al. Human sperm morphometry and smoking, caffeine, and alcohol consumption// Reprod. Toxicol. — 1997. — Vol. 11(2—3). — P.179—184.

CAFFEINE AND ALCOHOL: INTERACTION AT JOINT USE. PSYCHOPHYSIOLOGICAL, CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL RESEARCHES

ROZHANETS V.V. PhD., Head of phytopharmacology department of the Russian research institute of health (RRIH); Senior staff of the laboratory of toxicology, National Research Center on the Addictions, Roszdrav (NRCA), Moscow

NUZHNYI V.P. Doctor of Med. Sci., Director of RRIH, Head of the laboratory of toxicology, NRCA, Moscow

Caffeine partly and selectively restores psychophysiological parameters and ability of the persons to the operant activity broken as a result of alcohol consumption. At the same time, any combination of alcohol with caffeine does not result in full normalization of the psychophysiological parameters of the alcohol consumers providing safe driving of the automobile or other operant activity, which demand enhanced attention and accuracy. Coffee or the caffeine contained in coffee and tea prevent from the occurrence of biochemical markers of damage of a liver and formation of clinical manifestations of liver disease for alcohol consumers or for persons with other risk factors of liver disease. At persons with alcohol abuse and increased AD coffee reduces the AD and prevent from development of an alcoholic hypertension. Caffeine at use in common with alcohol reduces risk of occurrence of nephrolithiasis. Caffeine at use along with alcohol is not a risk factor of development of gastric ulcer or a ulcer of duodenal gut, of a cancer of a pancreas, of parkinsonism, relapses of nicotinic dependence, morphological infringements of spermatogenesis and primary barrenness at women. Caffeine at use in common with alcohol is not clinically proved risk factor of sudden intimate death. Caffeine does not influence development of tolerance to alcohol and is not clinically proved risk factor of development of alcoholic dependence at the persons.