

ОРИГИНАЛНИ СТАТИИ
ORIGINAL ARTICLES**КОЛИЧЕСТВЕНО ОПРЕДЕЛЯНЕ НА ВЛИЯНИЕТО НА ПОЛИМОРФИЗМА
НА CYP1A2*1F, ТЮТЮНОПУШЕНЕТО И УПОТРЕБАТА
НА ОРАЛНИ КОНТРАЦЕПТИВИ ВЪРХУ ИНДИВИДУАЛНАТА
ВАРИАБИЛНОСТ НА КОФЕИН: IN SILICO ПОПУЛАЦИОННО
ФАРМАКОКИНЕТИЧНО МОДЕЛИРАНЕ***Тодор Найденов¹, Калоян Георгиев²**¹Катедра „Организация и икономика на фармацията“, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна**²Катедра „Фармакология, токсикология и фармакотерапия“, Факултет по фармация,
Медицински университет – Варна***QUANTIFYING THE IMPACT OF CYP1A2*1F POLYMORPHISM, SMOKING,
AND ORAL CONTRACEPTIVE USE ON INTER-INDIVIDUAL VARIABILITY
OF CAFFEINE: IN SILICO POPULATION PHARMACOKINETIC MODELING***Todor Naydenov¹, Kaloyan Georgiev²**¹Department of Organization and Economics of Pharmacy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna**²Department of Pharmacology, Toxicology and Pharmacotherapy, Faculty of Pharmacy,
Medical University of Varna***РЕЗЮМЕ**

Кофеинът се метаболизира предимно в черния дроб с помощта на цитохромния ензим CYP1A2, чиято вариабилност се влияе от генетични полиморфизми (като CYP1A2*1F/rs762551) и фактори, свързани с начина на живот. Целта на това проучване е да разработи популационен фармакокинетичен (PopPK) еднокомпартиментен модел с R (N=1000), за да оцени влиянието на CYP1A2*1F, тютюнопушенето и приема на орални контрацептиви (ОК) върху експозицията на кофеин. Симулираният клирънс (CL) на кофеин варира от 2.59 L/h $\pm$ 0.99 (при жени непушачи с C-алел и прием на ОК) до 8.31 L/h $\pm$ 2.76 (при пушачи с A/A генотип). При жени непушачи с C-алел и прием на ОК плазменият полуживот (t_{1/2}) се удължава 3.5 пъти спрямо този на пушачи с A/A генотип. Режимът на дозиране от 200 mg два пъти дневно води до значителна кумулация, при която се надвишава определеният праг за безопасност (C_{ss,max} >10 mg/L) и има риск от развитие на тревожност, безпокойство и сърдечносъдова стимулация. Моделът успява количествено да определи взаимодействието между генетика и начина на живот, предоставяйки рамка за персонализиран прием на кофеин.

Ключови думи: кофеин, популационен фармакокинетичен модел, CYP1A2, фармакогенетика, лекарствени взаимодействия, персонализирана медицина

ABSTRACT

Caffeine is primarily metabolized in the liver by the cytochrome P450 enzyme CYP1A2, the variability of which is influenced by genetic polymorphisms (such as CYP1A2*1F (rs762551)) and lifestyle factors. The aim of this study was to develop a population pharmacokinetic (PopPK) one-compartment model using R (N = 1000) to assess the influence of CYP1A2*1F, smoking, and oral contraceptive (OC) use on caffeine exposure. The mean clearance (CL) of caffeine was 2.59 $\pm$ 0.99 L/h in nonsmoking women with the C-allele and OC use and 8.31 $\pm$ 2.76 L/h in smokers with the A/A genotype. In nonsmoking women with the C-allele and OC use, the plasma half-life (t_{1/2}) was 3.5-fold longer than that in smokers with the A/A genotype. The 200 mg twice-daily dosing regimen resulted in significant accumulation, exceeding the established safety threshold (C_{ss,max} > 10 mg/L) and



carrying a risk of developing anxiety, restlessness, and cardiovascular stimulation. The model is able to quantify the interactions between genetics and lifestyle, providing a framework for personalized caffeine intake.

Keywords: caffeine, population pharmacokinetic model, CYP1A2, pharmacogenetics, drug interactions, personalized medicine

ВЪВЕДЕНИЕ

Кофеинът (1,3,7-триметилксантин) представлява естествен пуринов алкалоид от групата на метилксантините и е най-широко консумираната психоактивна субстанция в световен мащаб (1). Той е одобрен в лекарствени форми за възстановяване и поддържане на умствената бдителност, лечение на недоносени бебета с дихателни паузи (неонатална апнея) и повишаване на ефективността на обезболяващи лекарства за главоболие (2). Вследствие на широкото си разпространение в редица напитки, храни и фармацевтични продукти средният дневен прием при възрастни се оценява на стойности от 70 до 200 mg (~1–3 mg/kg телесна маса), което съответства приблизително на една до три чаши еспreso на ден (1,2). След перорален прием кофеинът се абсорбира бързо и почти пълно в стомашно-чревния тракт, достигайки максимална плазмена концентрация (C_{max}) в рамките на 30 до 120 минути. В организма той подлежи на екстензивен чернодробен клирънс, като приблизително 95% от приетата доза се метаболизира чрез N-деметиране, медирано от микрозомалния ензим CYP1A2 от системата на цитохром P450 (3). В резултат на този биотрансформационен процес се образуват три основни диметилксантинови метаболита със специфични физиологични ефекти: параксантин (~84%), с ефекти подобни на кофеин (4); теобромин (~12%), притежаващ предимно вазодилатиращи и диуретични свойства (5); и теофиллин (~4%), известен със своя бронходилататорен ефект (6). Плазменият полуживот ($t_{1/2}$) на кофеина при здрави индивиди се оценява средно на около 5 часа, но демонстрира изключително широка интериндивидуална вариабилност (IV), заемайки стойности от 1,5 до 9,5 часа (7). Основна причина за тези фармакокинетични разлики е изразеният генетичен полиморфизъм на гена CYP1A2, и по-специално единичният нуклеотиден полиморфизъм (SNP) CYP1A2*1F (rs762551, 163C>A) (8). Индивидите с генотип AA (*1F/*1F) се дефинират като „бързи“ метаболитори с висока индуцируемост на ензима, което води до по-бърз клирънс и по-кратък полуживот на субстанциите, които се метаболизират от

ензима, докато носителите на C алела, генотипове AC и CC, са съответно „умерени“ и „бавни“ метаболитори с редуцирана ензимна активност, намален клирънс на кофеина в циркулацията и повишена чувствителност към неговите системни ефекти (9). Наред с вродените генетични детерминанти и ендогенните фактори (като възраст, пол и хормонален статус) метаболизмът на кофеин се влияе силно и от екзогенни ковариати, сред които най-съществени са тютюнопушенето и приемът на лекарства. Полицикличните ароматни въглеводороди, съдържащи се в тютюневия дим, са мощни индуктори на CYP1A2 и съкращават плазмения полуживот на кофеина почти наполовина. Лекарства и хранителни добавки инхибитори (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин, орални контрацептиви) или индуктори (напр. рифампицин, жълт кантарион) на CYP1A2 ензима, също могат да променят експозицията на кофеин, което определя индивидуалния му фармакокинетичен профил като резултат от комплексно, мултифакторно взаимодействие (10,11).

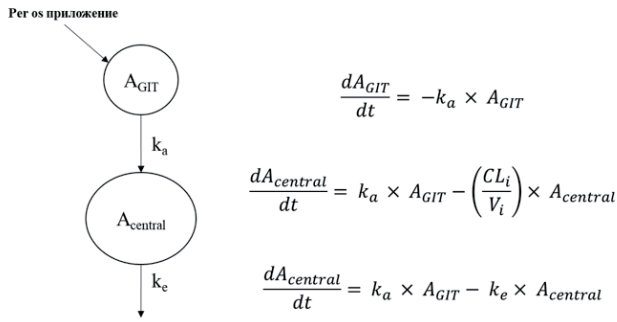
ЦЕЛ

Настоящото проучване има за цел да разработи популяционен фармакокинетичен (PopPK) *in silico* модел, който да определи количествено комбинирания ефект от полиморфизма на CYP1A2*1F (rs762551, c.-163C>A), тютюнопушенето и приема на орални контрацептиви върху плазмената експозиция и кумулацията на кофеин при еднократно и многократно дозиране.

МАТЕРИАЛИ И МЕТОДИ

Структурен модел

За описание на кинетиката на кофеина след перорално приложение е избран еднокомпартиментен фармакокинетичен (PK) модел с абсорбция и елиминация от първи ред, в съответствие с вече установени модели (12). Диференциалните уравнения, определящи количествата кофеин в гастроинтестинален тракт (A_{GIT}) и централния компартмент ($A_{central}$), са изразени, както следва:



, където k_a и k_e (h^{-1}) представляват скоростни константи на абсорбция и елиминация от първи ред съответно, CL_i (L/h) е индивидуалният привиден перорален клирънс (CL/F), а V_i (L) е индивидуалният привиден обем на разпределение (V/F). Плазмената концентрация на кофеин във всеки времеви момент t ($C_p(t)$) е изчислена след преобразуване на диференциалните уравнения в следната формула:

$$C_p(t) = \frac{\text{Dose} \times F}{V_d} \times \frac{k_a}{(k_a - k_e)} \times (\exp^{-k_e \times t} - \exp^{-k_a \times t})$$

Популационни параметри и ковариатен модел

Базовите структурни параметри на кофеин са получени от валидирани литературни стойности за здрави индивиди (7) и са използвани при изграждането и на други *in silico* модели (13). Приложено е алометрично мащабиране, за да се отчете влиянието на общото телесно тегло (WT) върху клирънса и обема на разпределение, нормализирани към стандартен индивид от 70 кг. Интериндивидуалната вариабилност (ИИВ) върху клирънса е моделирана с помощта на експоненциална структура на грешката:

$$CL_i = \widehat{CL}_i \times \exp(\eta_{i,CL})$$

, където $\eta_{i,CL}$ е случайно разпределена променлива със средна стойност от 0 и дисперсия от ω_{CL}^2 ,

съответстваща на оценена ИИВ от 30% ($\omega_{CL} = 0.30$).

За да се определи количествено комбинираният ефект на генетичния полиморфизъм и факторите на околната среда върху елиминирането на кофеина, е конструиран мултипликативен ковариатен подмодел за клирънс, базиран на следните проучвания (8–10):

$$\widehat{CL}_i = \theta_{CL_{base}} \times \left(\frac{WT_i}{70}\right)^{0.75} \times (\theta_{geno})^{geno_i} \times (\theta_{smk})^{smk_i} \times (\theta_{oc})^{oc_i} \times \exp(\eta_{i,CL})$$

, където:

• $\theta_{CL_{base}} = 4.2 \text{ L/h}$ представлява изходния клирънс за непущач, носител на С-алел, който не приема орални контрацептиви (70 kg);

• WT_i е индивидуалното телесно тегло в килограми, мащабирано с алометричен показател от 0.75;

• $geno_i$ е индикаторна променлива за генотип CYP1A2*1F (1 за хомозиготни бързи метаболизатори на А/А, 0 за носители на С-алел; $\theta_{geno} = 1.35$, което отразява 35% увеличение на клирънса) (14,15);

• smk_i е индикаторна променлива за статуса на тютюнопушене (1 за пушачи, 0 за непущачи; $\theta_{smk} = 1.60$, което отразява 60% увеличение на клирънса поради индукция на CYP1A2) (16);

• oc_i е индикаторна променлива за употребата на орални контрацептиви (1 за потребители, 0 за неупотребяващи; $\theta_{oc} = 0.48$, което отразява 52% намаление на клирънса поради конкурентно инхибиране) (17).

Привидният обем на разпределение е параметризиран като:

$$V_i = \theta_v \times \left(\frac{WT_i}{70}\right) \times \exp(\eta_{i,v})$$

, където $\theta_v = 35 \text{ L}$ и

$$\eta_{i,v} \sim N(0, \omega_v^2) \text{ с } \omega_v = 0.20.$$

Константата на скоростта на абсорбция е фиксирана на $K_a = 1.5 \text{ h}^{-1}$.

Симулация на виртуална популация

Симулациите по метода Монте Карло бяха проведени върху виртуална популация от 1000 индивида ($N=1000$). Демографските данни и ковариатните разпределения са генерирани въз основа на реалистични епидемиологични данни:

• Телесно тегло (WT): Непрекъсната променлива с нормално разпределение, със средна стойност 70 kg ($SD=12 \text{ kg}$);

• Генотип CYP1A2 (rs762551) (GENO): Биномиално разпределение с 45% разпространеност за А/А хомозиготи ($p=0.45$) и 55 % за носители на С-алел (С/С и С/А);

• Тютюнопушене (SMK): Биномиално разпределение с 25% разпространеност ($p=0.25$);

• Употреба на орални контрацептиви (OC): Биномиално разпределение с 20% разпространеност ($p=0.20$).

Въз основа на генерираните ковариатни комбинации виртуалната популация бе стратифицирана в три основни фенотипни/метаболитни подгрупи:

1. Бързи метаболизатори (А/А, пушачи);
2. Междинни/Стандартни метаболизатори;

3. Бавни метаболизатори (жени, носителки на С-алел, приемащи орални контрацептиви).

Използван софтуер и дозови сценарии

Всички симулации бяха изпълнени в софтуерната среда R (версия 4.3.2, R Foundation for Statistical Computing, Виена, Австрия). За числено интегриране на системата от обикновени диференциални уравнения (ODE) бе използван пакетът deSolve, а за обработка и визуализация на данните - пакетите dplyr и ggplot2.

Симулирани бяха два основни клинични сценария на перорално приложение:

4. Единична перорална доза: Приложение на единична доза кофеин от 200 mg (както и сравнителен сценарий със 100 mg), проследена за период от 24 часа. Оценени бяха основните фармакокинетични параметри: пикова плазмена концентрация (C_{max}), време за достигане на пикова концентрация (t_{max}), както и клирънс (CL) и плазмен полуживот ($t_{1/2}$).

5. Многократно дозиране (стационарно състояние): Многократен перорален прием на 200 mg кофеин през равни интервали на всеки 12 часа (q12h), както и през неравни интервали 8:00 часа сутрин и 16:00 следобед в продължение на 5 дни (120 часа). Сценарият бе конструиран за оценка на кумулацията на кофеин след достигане на стационарни

концентрации ($C_{p,ss}$) спрямо референтния праг за потенциална токсичност от 10 mg/L.

РЕЗУЛТАТИ

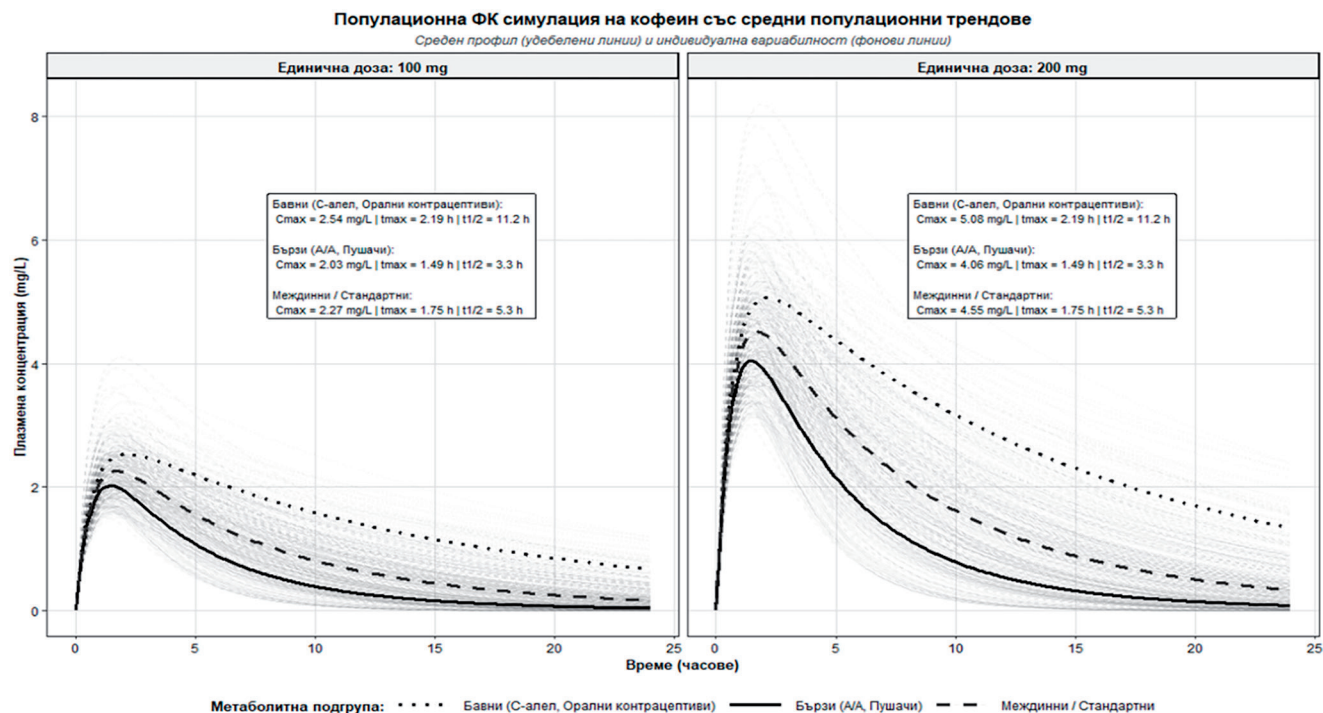
Популационни ФК профили и дозова пропорционалност

Симулацията на виртуална популация (N=1000) от демографски и генетично хетерогенни индивиди разкрива значителна интериндивидуална вариабилност (IIV) в плазмените профили на кофеина. При еднократно дозиране кофеинът показва бърза абсорбция, като при бързите метаболизатори времето за достигане на максимална плазмена концентрация (t_{max}) е 1.49 ± 0.32 , а максималната концентрация е $C_{max} = 2.03 \pm 0.45$ mg/L. При бавните метаболизатори се наблюдава повишаване на пиковите нива ($C_{max} = 2.54 \pm 0.58$ mg/L) и удължаване на t_{max} 2.19 ± 0.41 h. Увеличението на дозата от 100 mg на 200 mg води до пропорционално двукратно нарастване на C_{max} , което потвърждава линейната фармакокинетика на модела в този дозов диапазон (фиг. 1).

Симулации на многократно дозиране (Multiple Dosing: q12h)

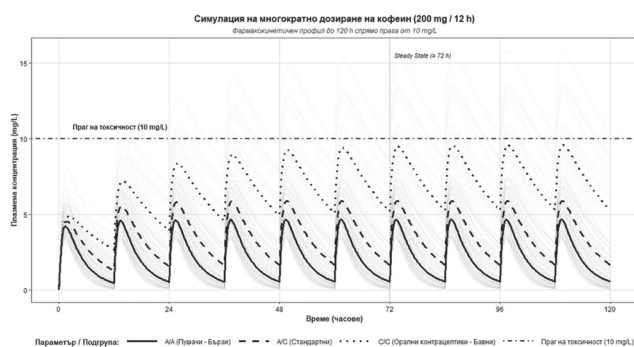
При многократно прилагане на всеки 12 часа за 5 дни (120 часа) профилът на кумулация се различава фундаментално между групите:

- При доза 200 mg q12h: Поради значително удължения плазмен полуживот ($t_{1/2} \sim 11$ h), при гру-



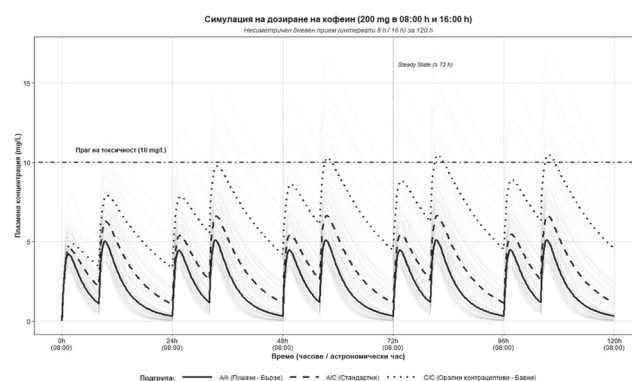
Фиг. 1. Популационни фармакокинетични (РК) симулации на плазмените концентрации на кофеин след единичен перорален прием на дози от 100 mg и 200 mg. Илюстрирани са средните профили (плътни линии) и съответните фармакокинетични параметри (C_{max} , t_{max} и $t_{1/2}$) за трите метаболитни подгрупи (бързи, междинни и бавни метаболизатори)

пата на бавните метаболитори (жени непушачи, носители на С-алел и приемачи орални контрацептиви) се наблюдава изразена лекарствена кумулация. При тях минималните равновесни концентрации ($C_{ss,min}$) надвишават 5 mg/L, а пиковите нива в равновесно състояние ($C_{ss,max}$) системно преминават установения праг за безопасност/токсичност от 10 mg/L. Средните стационарни концентрации ($C_{ss,ave}$) се задържат продължително в близост до този граничен праг, създавайки потенциален риск от токсични ефекти. За разлика от тях при бързите метаболитори (пушачи с А/А генотип) не се наблюдава значима кумулация - равновесно състояние се достига бързо, а плазмените нива спадат до минимални стойности преди прилагането на всяка следваща доза (фиг. 2).



Фиг. 2. Популационна ФК симулация на кофеин при многократно дозиране на 200 mg на всеки 12 часа

• При доза 200 mg приета през неравни интервали сутрин 8:00 часа и следобед 16:00 часа: Риск от изразена кумулация и преминаване на прага за безопасност се наблюдава отново единствено при групата на бавните метаболитори. Поради скъсения интервал между двете дневни дози (8 часа), плазмените концентрации след следобедния прием акумулират значително, като пиковите нива в равновесно състояние ($C_{ss,max}$) системно надхвърлят критичната граница от 10 mg/L (фиг. 3).



Фиг. 3. Популационна ФК симулация на кофеин при многократно дозиране на 200 mg сутрин 8:00 часа и следобед 16:00 часа

• При доза 100 mg q12h: При бавните метаболитори плазмените концентрации в равновесно състояние (C_{ss}) се стабилизират в диапазона 4–8 mg/L. Този режим осигурява задържане на експозицията изцяло под прага от 10 mg/L, предотвратявайки риска от токсични ефекти.

Влияние на фармакогеномиката и ковариатите върху $t_{1/2}$ и клирънса

Анализът по подгрупи демонстрира, че комбинираният ефект на CYP1A2 генотипа (rs762551) и външните фактори (тютюнопушене и орални контрацептиви) води до близо 2-кратно различие в плазмения полуживот ($t_{1/2}$) и клирънса (CL) в сравнение със стандартните субекти (табл. 1):

Бързи метаболитори (А/А генотип + Пушачи): Поради индукцията на CYP1A2 от полицикличните ароматни въглеводороди в цигарения дим и високата ензимна активност, клирънсът е най-висок. Плазменият полуживот ($t_{1/2}$) при тази група е едва ~2.9-3.5 часа. Приложението на дози от 100 mg едва успяват да влязат в психоактивния диапазон на кофеин (от 2–10 mg/L) (18), а при доза от 200 mg плазмените нива спадат под този праг в рамките на 3–4 часа (един плазмен полуживот). При тях не се отчита риск от кумулация.

Табл. 1. Обобщени данни от ФК симулации на кофеин

Подгрупа	Генотип / Ковариати	Клирънс (CL) $\pm$ SD	$t_{1/2}$ (h)	$C_{ss,max}$ 200 mg ЕДИНИЧНА ДОЗА	Риск от кумулация (200mg q12h)
Бързи	А/А + Пушачи	8.31 L/h $\pm$ 2.76	~3.1 h	~4.06 mg/L	Нисък / Минимален
Междинни	Стандартни	5.07 L/h $\pm$ 2.05	~5.2 h	~4.55 mg/L	Умерен
Бавни	Жени носители на С-алел + прием на ОК	2.59 L/h $\pm$ 0.99	~11.0 h	~5.08 mg/L	Висок ($C_{ss,max} > 10$ mg/L)

Бавни метаболитатори (жени със С-алел + прием на орални контрацептиви): Естрогените в оралните контрацептиви инхибират CYP1A2, което в комбинация с С-алела води до изразено понижаване на клирънса. При тази група $t_{1/2}$ се удължава до ~10.5–11.5 часа. Единична доза от 100 mg успява да влезе в терапевтичния диапазон и да се запази близо 7.5 часа, докато доза от 200 mg поддържа плазмения нива в този диапазон за почти 17 часа. При този фенотип рискът от лекарствена кумулация е висок.

Междинни/Стандартни субекти: Показват умерен клирънс ($CL \sim 5.07 \text{ L/h} \pm 2.05$) със среден $t_{1/2}$ от ~5.0 – 5.5 часа и заемат междинно положение спрямо бързите и бавните метаболитатори.

Дискусия

Настоящото симуляционно проучване демонстрира ключовата роля на комплексната интеракция между полиморфизма в CYP1A2 гена (rs762551) и екзогенните фенотипни модулатори върху системната експозиция и елиминационната кинетика на кофеин в клинично релевантни дозови режими. Намерената значителна интериндивидуална вариабилност във фармакокинетичните параметри потвърждава хипотезата, че стандартните дозови схеми не отчитат фундаменталните метаболитни различия в популацията, свързани с ензимната индукция и инхибиция. Моделираното скъсяване на полуживота на елиминиране ($t_{1/2}$) до стойности от ~3.2 h при бързите метаболитатори (А/А хомозиготи, пушачи) възпроизвежда клинично установения ензимен индукционен ефект от полицикличните ароматни въглеводороди в цигарения дим, описан от Parsons & Neims (1978) и Djordjevic et al. (2010), които докладват за сходно 1.5 до 2.0-кратно увеличение на клирънса на кофеин при пушачи, моделирано от AhR (арил-въглеводороден рецептор) -зависимо транскрипционно активиране на CYP1A2 (16,19). Индукцията на ензимната активност компенсира до голяма степен понижения каталитичен капацитет при С-алел носителите и същевременно експоненциално ускорява клирънса при А/А хомозиготите, което потвърждава данните на Sachse et al. (1999) за генотип-зависимата индуктивност на ензима (14). Обратно, екзогенните естрогени и прогестини в оралните контрацептиви упражняват инхибиращо влияние върху CYP1A2 експресията. В комбинация с намалената транскрипционна активност при наличие на С-алел, това води до значително намаление на клирънса и удължаване на $t_{1/2}$ над 10 часа (10.8–11.2 h). Находката съответства на класическите клинични наблюдения на Abernethy & Todd (1985) и Meyer et

al. (1991), отчитащи редукция на клирънса на кофеин с 40% до 55% (17,20). В условията на многократно дозиране (200 mg на всеки 12 h или през неравни интервали, обща дневна доза 400 mg) този удължен полуживот е пряка причина за изразена кумулация на субстанцията в системното циркулиране, водеща до достигане на равновесни концентрации ($C_{ss,max}$ и $C_{ss,min}$), надхвърлящи прага от 10 mg/L, свързан в литературата с висока честота на дозозависими нежелани лекарствени реакции като синусова тахикардия, тревожност, безпокойство, тремор и нарушение на сънната архитектура (21,22).

В съвкупност получените данни подчертават пределната необходимост от фенотипно и генотипно ориентирано индивидуализиране на дозирането, като симуляционният модел категорично показва, че редукцията на дозата до 100 mg q12h при рисковата група от бавни метаболитатори успешно поддържа плазмения нива под критичната токсична граница за 95% от подгрупата, без да се прави компромис с постигането на очаквания фармакологичен ефект.

Основните научни приноси и елементи на новост в настоящото изследване се състоят в първото количествено интегриране на генетичен статус (rs762551) и противоположни фенотипни модулатори (тютюнопушене и орални контрацептиви) в единен мултипликативен популяционен фармакокинетичен модел ($N=1000$), симулирането и дефинирането на индекса на кумулация в стационарно състояние (120 h многократно дозиране) при екстремните фенотипи, както и предлагането на моделирано и валидирано решение за терапевтична корекция на дозовия режим при бавните метаболитатори.

ОГРАНИЧЕНИЯ НА ПРОУЧВАНЕТО

Въпреки че популяционният симуляционен модел предоставя ценни количествени наблюдения, проучването притежава няколко важни ограничения, които трябва да бъдат взети предвид при интерпретацията на резултатите:

In silico характер на данните: Моделът разчита изцяло на компютърно симулирани (виртуални) индивиди, което означава, че констатациите подлежат на задължително бъдещо валидиране чрез реални клинични и фармакокинетични (*in vivo*) изследвания върху здрави доброволци и пациенти.

Идеализирана комплайънс и фиксирана физиология: Симулацията приема 100% спазване на дозовия режим (комплайънс) на точно всеки 12 часа, както и постоянни стойности на телесното тегло, чернодробния кръвоток и бъбречната функция за

целия 5-дневен период, пренебрегвайки физиологични колебания или пропуснати дози.

Опростена ензимна система: Анализирани са единствено CYP1A2 полиморфизмът rs762551 и ефектите на тютюнопушенето и оралните контрацептиви, без да се отчитат други потенциални генетични вариации (напр. в NAT2, CYP2E1 или A2AR рецепторите) или хранителни фактори (прием на сок от грейпфрут, кръстоцветни зеленчуци, диетични мазнини), които също модифицират метаболизма на кофеин.

Липса на активни метаболити: Моделът проследява единствено концентрацията на майчиното съединение (кофеин) и не описва кинетиката на неговите първични метаболити (параксантин, теобромин и теофиллин), които притежават собствена фармакологична активност и потенциал за токсичност.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящото симулационно проучване потвърждава, че междуиндивидуалните различия във фармакокинетиката на кофеина се определят от съвместното действие на ензимния полиморфизъм и фенотипните фактори като тютюнопушене и прием на орални контрацептиви. При стандартен дозов режим групата на бавните метаболитатори кумулира субстанцията до потенциално токсични плазмени нива поради значително забавеното елиминиране. В заключение, генотипно и фенотипно съобразеното индивидуализиране на дозовия режим и своевременната редукция на дозата при субекти с намален клирънс са клинично необходими за гарантиране на безопасна фармакотерапия.

ЛИТЕРАТУРА

- Samoggia A, Rezzaghi T. The consumption of caffeine-containing products to enhance sports performance: an application of an extended model of the theory of planned behavior. *Nutrients*. 2021;13(2):344. doi:10.3390/nu13020344.
- Quadra GR, Paranaíba JR, Vilas-Boas J, Roland F, Amado AM, Barros N, Dias RJP, Cardoso SJ. A global trend of caffeine consumption over time and related-environmental impacts. *Environ Pollut*. 2020;256:113343. doi:10.1016/j.envpol.2019.113343.
- Georgiev KD, Radeva-Ilieva M, Stoeva S, Zhelev I. Isolation, analysis and in vitro assessment of CYP3A4 inhibition by methylxanthines extracted from Pu-erh and Bancha tea leaves. *Sci Rep*. 2019;9:13941. doi:10.1038/s41598-019-50468-7.
- Szlapinski SK, Charette A, Guthrie N, Hilmas CJ. Paraxanthine safety and comparison to caffeine. *Front Toxicol*. 2023;5:1117729. doi:10.3389/ftox.2023.1117729.
- Smit HJ. Theobromine and the pharmacology of cocoa. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(200):201-34. doi:10.1007/978-3-642-13443-2_7.
- Jilani TN, Preuss CV, Sharma S. Theophylline. [Updated 2023 May 1]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2026 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519024/>.
- Brachtel D, Richter E. Absolute bioavailability of caffeine from a tablet formulation. *J Hepatol*. 1992;16(3):385. doi:10.1016/S0168-8278(05)80676-2.
- Nehlig A. Interindividual differences in caffeine metabolism and factors driving caffeine consumption. *Pharmacol Rev*. 2018;70(2):384-411. doi:10.1124/pr.117.014407.
- Monostory K, Villapalos Garcia G, Koller D, Adams S, Bousman CA, Tsermpini EE, et al. PharmVar GeneFocus: CYP1A2-clinical impact, genetic variation, and updated nomenclature. *Clin Pharmacol Ther*. 2026;120(2):313-23. doi:10.1002/cpt.70286.
- Carrillo JA, Benítez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*. 2000;39(2):127-53. doi:10.2165/00003088-200039020-00004.
- Yaneva I, Karanesheva T, Balabanski V, Belcheva V. Interactions between herbs and drugs at the level of cytochrome P450. *Annu Hosp Pharm*. 2020;6(1):33-41. doi:10.14748/ahp.v6i1.7160.
- Arnaud MJ. Pharmacokinetics and metabolism of natural methylxanthines in animal and man. *Handb Exp Pharmacol*. 2011;(200):33-91. doi:10.1007/978-3-642-13443-2_3.
- Georgiev KD. Study of herbal-drug interactions (HDIs) using in silico methods - mission (im)possible. *Arch Phar Pharmacol Res*. 2019;2(3):APPR.MS.ID.000540. doi:10.33552/APPR.2019.02.000540.
- Sachse C, Brockmöller J, Bauer S, Roots I. Functional significance of a C→A polymorphism in intron 1 of the cytochrome P450 CYP1A2 gene tested with caffeine. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(4):445-9. doi:10.1046/j.1365-2125.1999.00898.x.
- Grzegorzewski J, Bartsch F, Köller A, König M. Pharmacokinetics of caffeine: a systematic analysis of reported data for application in metabolic phenotyping and liver function testing. *Front Pharmacol*. 2022;12:752826. doi:10.3389/fphar.2021.752826.
- Parsons WD, Neims AH. Effect of smoking on caffeine clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;24(1):40-5. doi:10.1002/cpt.197824140.
- Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *Eur J Clin Pharmacol*. 1985;28(4):425-8. doi:10.1007/BF00544361.
- Fredholm BB, Bättig K, Holmén J, Nehlig A, Zvartau EE. Actions of caffeine in the brain with special reference to factors that contribute to its widespread use. *Pharmacol Rev*. 1999;51(1):83-133.
- Djordjevic N, Ghotbi R, Jankovic S, Aklillu 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.
- Meyer FP, Canzler E, Giers H, Walther H. Zeitverlauf der Hemmung der Coffeinelimination unter dem Einfluss des oralen Depotkontrazeptivum Deposiston. Hormonale Kontrazeptiva und Coffeinelimination [Time course of inhibition of caffeine elimination in response to the oral depot contraceptive agent Deposiston. Hormonal contraceptives and

- caffeine elimination]. Zentralbl Gynakol. 1991;113(6):297-302.
21. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. Annu Rev Med. 1990;41:277-88. doi:10.1146/annurev.me.41.020190.001425.
22. Temple JL, Bernard C, Lipshultz SE, Czachor JD, Westphal JA, Mestre MA. The safety of ingested caffeine: a comprehensive review. Front Psychiatry. 2017;8:80. doi:10.3389/fpsy.2017.00080.



Адрес за кореспонденция:

Калоян Георгиев

Факултет по фармация

бул. „Цар Освободител“ 84

Варна, 9000

e-mail: Kaloyan.Georgiev@mu-varna.bg

ORCID: 0000-0003-1839-1452