

Sara Hmaidan¹ , Małgorzata Łopatyńska-Mazurek² , Ewa Gibuła-Tarłowska² , Ewa Kędzierska² 

¹Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny, Studenckie Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Farmakologii z Farmakodynamiką, 20-093 Lublin, ul. Chodźki 4a.

²Uniwersytet Medyczny w Lublinie, Wydział Farmaceutyczny, Katedra i Zakład Farmakologii z Farmakodynamiką, 20-093 Lublin, ul. Chodźki 4a

e-mail: sara.hmaidan@o2.pl

LEKI NADUŻYWANE W CELU ZWIĘKSZENIA MOŻLIWOŚCI MÓZGU

DRUGS ABUSED TO ENHANCE BRAIN CAPABILITIES

ABSTRACT

Neuroenhancers, neurostimulants, smart drugs or brain boosters are pro-cognitive (nootropic) substances that are used off-label, in order to improve cognitive functions. According to this concept, they are primarily prescribed for conditions such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), Alzheimer's disease, Parkinson's disease, epilepsy, stroke or dementia. By acting directly on the structures of the central nervous system (CNS), these drugs enhance its functioning. However, pro-cognitive drugs are also widespread in the group of healthy people, who expect to increase their cognitive abilities, efficiency of brain, memory and learning abilities. They are included in a wider group of substances called lifestyle drugs, i.e. drugs that improve the comfort of life. This group includes substances used in various therapeutic indications that have different mechanisms of action, and a common purpose - improving the functioning of the CNS. The main criterion classifying a given substance as neuroenhancer is its illegal use by healthy people. The preparations most commonly used for these purposes include: fluoxetine, which in healthy people can increase self-confidence, desire to pursue a goal, modafinil, off-label used to reduce sleepiness and enhance wakefulness, methylphenidate and atomoxetine – drugs enhancing mental performance and concentration, piracetam - off-label taken to improve memory and mental and physical performance, memantine, taken by healthy people to improve cognitive function, donepezil, taken to improve learning and memory and amphetamine which is used to improve concentration, reduce fatigue and achieve mental agitation.

Substances in this category are often taken by young people, intensive workers and students. They are motivated by the desire to achieve the best results at work or study. Taking smart drugs gives them the opportunity to increase the efficiency of their duties. However, taking smart drugs in this way does not comply with their approved use (off label use). The abuse of neuroenhancers may raise ethical questions, but also constitutes a direct threat to health and life. Self-use of these drugs, outside of their registered indications, by healthy people carries a risk of overdose and addiction. This should be an argument in favour of the rational use of substances available on the market, in accordance with their therapeutic purpose.

KEY WORDS: neuroenhancers, smart drugs, cognitive functions, off-label use.

STRESZCZENIE

Mianem neurowzmacniaczy (ang. neuroenhancers), neurostymulantów lub inteligentnych leków (ang. smart drugs) czy brain boosters określane są substancje prokognitywne (nootropowe), które są stosowane wbrew zaleceniom medycznym, w celu usprawnienia funkcji poznawczych. W oparciu o wskazania rejestracyjne preparaty te powinny być wykorzystywane w celu poprawy pracy, często uszkodzonego, mózgu. Zgodnie z tym założeniem przepisane są przede wszystkim w takich schorzeniach jak: nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, padaczka, stan po udarze mózgu lub choroba otępienna. Leki te, oddziałując w bezpośredni sposób na struktury ośrodkowego układu nerwowego (OUN) poprawiają jego funkcjonowanie. Leki prokognitywne są też jednak szeroko używane przez osoby zdrowe, które oczekują podniesienia swoich możliwości poznawczych, wydajności pracy mózgu, zdolności zapamiętywania oraz uczenia się. Zaliczane są do szerszej grupy substancji zwanych lifestyle drugs, czyli leków poprawiających komfort życia. Grupa ta obejmuje substancje stosowane w różnych wskazaniach terapeutycznych, które charakteryzują się różnymi mechanizmami działania, jednak wspólnym przeznaczeniem – poprawą funkcjonowania OUN. Głównym kryterium klasyfikującym daną substancję do neurowzmacniaczy jest jej zażywanie wbrew wytycznym, przez osoby zdrowe. Do substancji najczęściej wykorzystywanych w tych celach należą: fluoksetyna, która u osób zdrowych może wzmacniać pewność siebie, chęć dążenia do celu, modafinil, poza wskazaniami stosowany w celu ograniczenia senności i wzmocnienia czuwania, metylofenidat i atomoksetyna – leki zwiększające wydajność umysłową oraz koncentrację, piracetam – poza rejestracją przyjmowany aby usprawnić pamięć oraz podnieść sprawność psychofizyczną, memantina, zażywana przez osoby zdrowe w celu poprawy funkcji

poznawczych, donepezyl, przyjmowany, aby usprawnić proces uczenia się oraz zapamiętywania, oraz amfetamina, która wykorzystywana jest do poprawy koncentracji, zmniejszenia znużenia i osiągnięcia pobudzenia psychoruchowego. Zjawisko nadużywania neurowzmacniaczy może budzić wątpliwości natury etycznej, ale także stanowić bezpośrednie zagrożenie dla zdrowia i życia. Stosowanie tych środków we własnym zakresie, poza wskazaniami lekarskimi, przez osoby zdrowe niesie ryzyko m.in. przedawkowania lub wystąpienia uzależnienia. Powinno to stanowić argument przemawiający za racjonalnym korzystaniem z dostępnych na rynku substancji, zgodnie z ich przeznaczeniem terapeutycznym.

SŁOWA KLUCZOWE: neurowzmacniacze, inteligentne leki, funkcje poznawcze, pozarejestrycyjne stosowanie.

WPROWADZENIE

Neurowzmacniacze (określane również jako neurostymulanty) to grupa leków, powszechnie znana jako środki poprawiające działanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Większość z nich nie daje natychmiastowego efektu po jednorazowym podaniu i musi być stosowana przez pewien czas, zanim nastąpi poprawa. Choć substancje te powinny być zażywane, kiedy funkcje poznawcze są zaburzone, to ich użytkowanie nie zawsze jest zgodne z przeznaczeniem. Praca ta ma na celu omówienie leków stosowanych w celach pozamedycznych jako wzmacniaczy mózgu. Nadużywanie tych leków przez osoby zdrowe, chcące podnieść swoje możliwości intelektualne stanowi bowiem problem wśród coraz szerszej grupy społeczeństwa. Znaczną jej część tworzą studenci (de Oliveira Cata Preta et al., 2020). Sięgają oni po środki usprawniające pracę mózgu, aby uzyskać dodatkową przewagę wśród swoich rówieśników oraz zwalczyć ciążącą na nich presję. Korzyści dostrzegane przez osoby decydujące się na zażycie tych środków doprowadziły do wzrostu w 2017 roku zapotrzebowania na leki takie jak metylofenidat o prawie 300% w porównaniu do roku 2015. Spośród respondentów biorących udział w badaniu 1/3 deklaruowała przyjmowanie tych leków wyłącznie w celach podniesienia zdolności poznawczych (Soni et al., 2020). Istnieje także znacząca korelacja między odsetkiem społeczeństwa stosującym substancje wspomagające działanie OUN, a stopniem rozwinięcia kraju. U podstaw tej zależności leży duża liczba godzin pracy oraz powszechna konkurencja. Omawiane zjawisko pozamedycznego zażywania substancji prokognitywnych obarczone jest jednak ryzykiem wystąpienia poważnych działań niepożądanych, a przede wszystkim uzależnień (de Oliveira Cata Preta et al., 2020; Malík and Tlustoš, 2022; Soni et al., 2020).

NEUROWZMACNIACZE - CZYM SĄ I W JAKIM CELU SIĘ JE STOSUJE?

Mianem neurowzmacniaczy, inaczej neurostymulantów, neuroenhancers, smart drugs, czy brain boosters określane są substancje prokognitywne (nootropowe), które są stosowane wbrew zaleceniom medycznym, w celu usprawnienia funkcji poznawczych. Do głównych wskazań w jakich są one właściwie przepisywane należą: choroba Alzheimera (ang. Alzheimer's disease, AD), choroba Parkinsona (ang. Parkinson's disease, PD), nadpobudliwość psychoruchowa z deficytem uwagi (ang. attention deficit hyperactivity disorder, ADHD), padaczka, stany po udarze mózgu czy też choroba otępienna. Zgodnie z przeznaczeniem powinny być więc stosowane w celu wzmocnienia pracy uszkodzonego mózgu i funkcjonowania OUN. Obecnie jednak coraz częściej spotykanym zjawiskiem jest przyjmowanie tych substancji poza ich wskazaniami rejestracyjnymi (ang. off-label), przez osoby zdrowe. Oczekiwania tych osób wiążą się z podniesieniem możliwości poznawczych, wydajności pracy mózgu, zdolności zapamiętywania i uczenia się oraz zmniejszeniem zmęczenia wywołanego brakiem snu. Często po substancje z tej kategorii sięgają ludzie młodzi, intensywnie pracujący, czy też studenci. Stosowanie tych leków, zwanych także „inteligentnymi”, poprawia funkcjonowanie OUN poprzez bezpośrednie oddziaływanie na jego struktury. W zależności od substancji, ich mechanizm może opierać się na zwiększaniu krążenia krwi w mózgu, dostarczaniu do mózgu substratów energetycznych czy prekursorów neurotransmiterów wzmagających przekazywanie nerwowe (de Oliveira Cata Preta et al., 2020; Esposito et al., 2021; Gahr et al., 2017; Halder et al., 2021; Iglseider, 2018; Roberts et al., 2020; Schifano et al., 2022).

Neurowzmacniacze zaliczane są do szerzej grupy związków zwanych *lifestyle drugs*, czyli substancji poprawiających komfort życia. Służą one nie tyle leczeniu stanów chorobowych, co podnoszeniu szeroko rozumianej jakości codziennego życia. Zjawisko stosowania takich substancji jest znane od bardzo dawna, jednak dopiero w drugiej połowie XX-go wieku zostało ono zdefiniowane (Flower, 2004; Mounika and Ramu, 2018). Od tego czasu *lifestyle drugs* cieszą się niesłabnącym zainteresowaniem. Przyczynia się do tego coraz większa medykalizacja życia oraz przekonanie o możliwości rozwiązania różnorodnych problemów przez przyjęcie odpowiedniego leku. Prowadzi to do postrzegania naturalnych cech osobowości jako patologicznych, które należy korygować. Tak na przykład stosowane w leczeniu depresji inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) określa się mianem „leków na nieśmiałość”. Są one wykorzystywane przez osoby zdrowe jako „pigułki zwiększające pewność siebie”. Leki te stanowią jednak zaledwie ułamek z całej puli możliwości w jakich są zażywane *lifestyle drugs*. Korzyści płynące ze stosowania neurowzmacniaczy jak i całej grupy leków wpływających na jakość życia nie powinny jednak przysłonić nam zagrożeń związanych z ich pozamedycznym przyjmowaniem (Esposito et al., 2021, Rahman et al., 2010, Schifano et al., 2022).

LEKI STOSOWANE POZAREJESTRACYJNIE JAKO BRAIN BOOSTERS

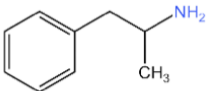
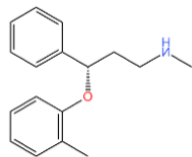
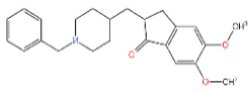
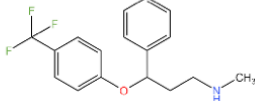
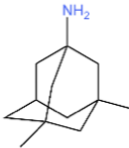
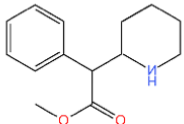
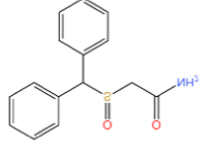
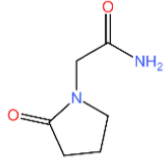
Grupa leków określanych mianem neurowzmacniaczy obejmuje substancje stosowane w różnych wskazaniach terapeutycznych. Z tego względu charakteryzuje je niejednorodny mechanizm działania, przekładający się na zróżnicowany efekt farmakologiczny i rejestrację w leczeniu odrębnych schorzeń. Pomimo różnic, wszystkie te substancje łączy oddziaływanie na OUN, co jest wykorzystywane pozarejestracyjnie w celu usprawnienia jego funkcjonowania. Głównym kryterium klasyfikującym daną substancję do neurowzmacniaczy jest właśnie zażywanie jej wbrew wytycznym, przez osoby zdrowe (Franke

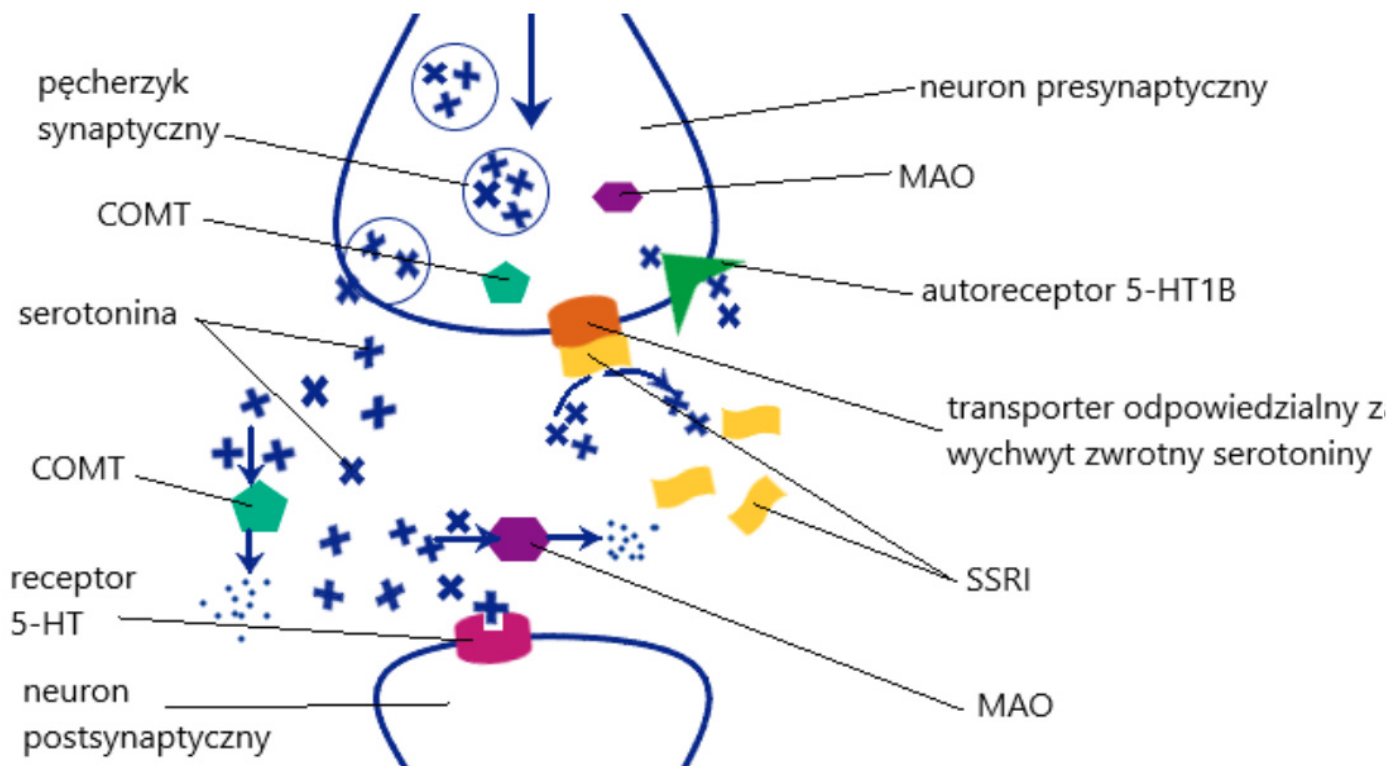
and Lieb, 2013; Gründer and Bartsch, 2014; Mazarziti et al., 2021).

Fluoksetyna to lek przeciwdepresyjny, zaliczany do grupy SSRI. Mechanizm działania fluoksetyny opiera się o hamowanie wychwytu zwrotnego serotoniny, co powoduje wzrost stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej. W tym obszarze swoje działanie wykazują enzymy takie jak: monoaminooksydaza (MAO) oraz katecholotlenometylotransferaza (COMT). Pomimo ich dezintegrującego wpływu na cząsteczki serotoniny leki z grupy SSRI są w stanie podnieść jej poziom docierający do receptorów, czego wynikiem jest złagodzenie objawów depresji. Właściwe działanie przeciwdepresyjne, które występuje najczęściej po 2-3 tygodniach stosowania wiąże się z adaptacyjnymi zmianami receptorów. Początkowo wzrost stężenia serotoniny w szczelinie synaptycznej powoduje aktywację receptorów postsynaptycznych, co jest zjawiskiem pożądanym, ale także pobudza presynaptyczne autoreceptory. Hamują one uwalnianie serotoniny z zakończeń nerwowych i tym samym wpływają na opóźnienie pojawienia się efektu terapeutycznego. Z czasem zmniejsza się wrażliwość receptorów presynaptycznych i dochodzi do wzmożonej neurotransmisji serotonergicznej. Przekłada się to na pojawienie się właściwego efektu terapeutycznego (Cheer and Goa, 2001; Krasowska, 2009). Obecnie poszukiwane są odmienne przyczyny pojawiania się depresji u ludzi niż zaburzenia równowagi chemicznej w mózgu. Coraz częściej pod wątpliwość poddawana jest nawet skuteczność oraz przewaga korzyści nad skutkami ubocznymi, przyjmowania leków zwiększających przekąźnictwo serotonergiczne. Jak dotąd leki z grupy SSRI są jednak wciąż powszechnie wykorzystywane i przepisywane przez specjalistów w leczeniu depresji (Jakobsen et al., 2020; Moncrieff et al., 2022).

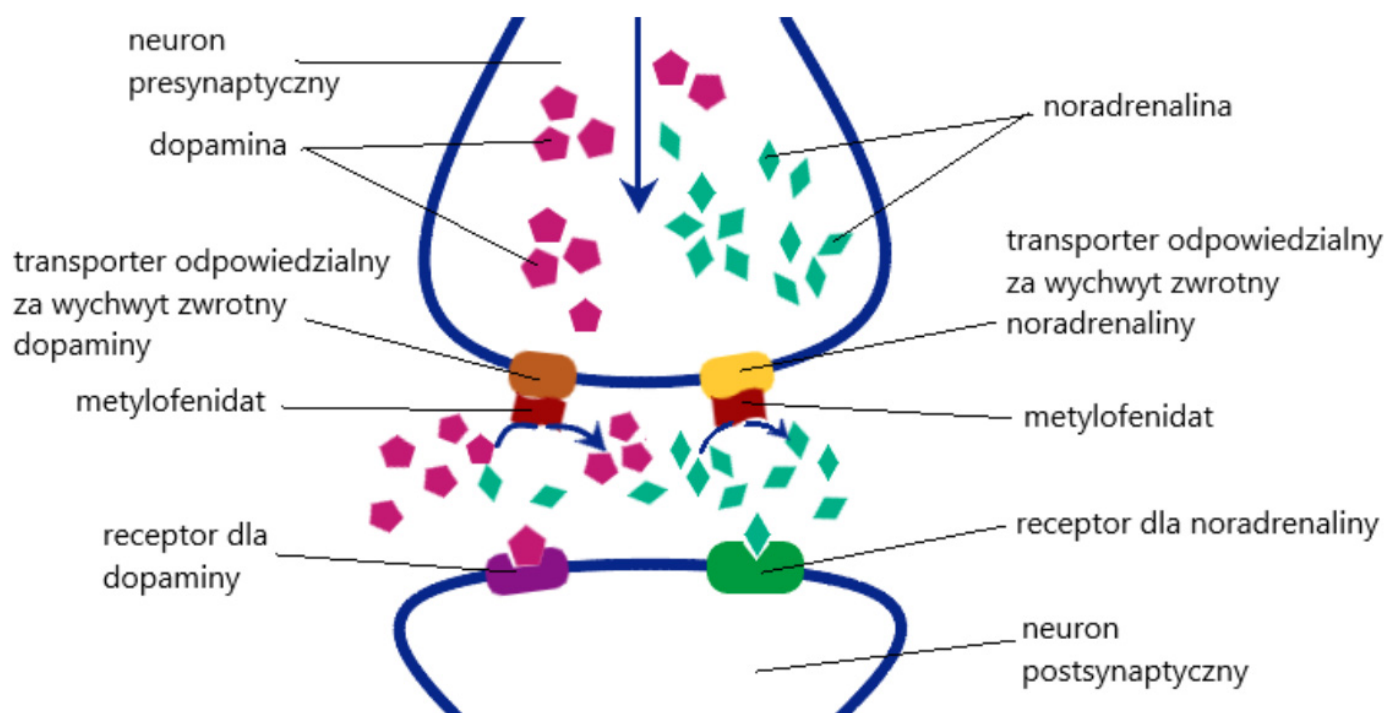
Wskazaniami do stosowania fluoksetyny są epizody depresji o różnym nasileniu, występujące w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej oraz zaburzeniach depresyjnych, również z towarzyszącymi objawami psychotycznymi jak omamy, urojenia i zahamowanie psychoruchowe. Wykorzystuje się ją również w terapii zaburzeń obsesyjno-kompulsyjnych, lękowych, bulimii (celem zmniejszenia ilości napadów objadania

Tabela 1. Krótka charakterystyka leków zaliczanych do neurowzmacniaczy (opracowanie własne na podstawie Marazziti et al., 2021; Schifano et al., 2022, Soni et al., 2020).

Nazwa międzynarodowa	Wzór strukturalny	Wskazania do stosowania	Średni czas do osiągnięcia najwyższego stężenia we krwi	Okres połowicznej eliminacji	Wysokość dawki stosowanej terapeutycznie
Amfetamina		ADHD u dzieci i młodzieży, narkolepsja	3 h	9-14 h	5-60 mg
Atomoksetyna		ADHD u dzieci i młodzieży	1-2 h	3-5,6 h	40-100 mg
Donepezyl		Otępienie w chorobie Alzheimera	3-4 h	70 h	5-10 mg
Fluoksetyna		Epizody depresji o różnym nasileniu	6-8 h	4-6 dni	20-60 mg
Memantyna		Otępienie w chorobie Alzheimera	3 h	60-100 h	5-20 mg
Metylofenidat		ADHD u dzieci powyżej 6 roku życia	1-2 h	1-4 h	54-60 mg
Modafinil		Nadmierna senność w przebiegu narkolepsji	2-4 h	15 h	200-400 mg
Piracetam		Zaburzenia procesów poznawczych, dysleksja u dzieci, zawroty głowy	1 h	5 h	max 24 mg



Rycina 1. Schemat obrazujący mechanizm działania fluoksetyny (opracowanie własne na podstawie Kazula, 2014).



Rycina 2. Schemat przedstawiający mechanizm działania metylofenidatu (opracowanie własne na podstawie Linsen et al., 2014; Mintzer et al., 2021).

się) oraz uzależnienia od alkoholu. Pozamedycznie zażywana jest natomiast w celu podniesienia pewności siebie. Jest w stanie zmniejszyć negatywne uczucia i poprawić ogólny stan psychiczny. Te działania sprawiły, że w 1994 roku fluoksetyna występująca pod nazwą handlową Prozac była drugim najczęściej sprzedawanym lekiem na świecie. Zjawisko to określono jako „Prozac-mania”. Działania niepożądane po stosowaniu fluoksetyny występują głównie na początku leczenia. Mogą pojawić się zmiany zachowania w postaci skłonności samobójczych oraz nasilenia objawów lękowych. Ponadto w trakcie terapii notuje się niepokój ruchowy, drżenia mięśniowe, aktyzję, zaburzenia funkcji seksualnych, zmniejszenie apetytu i zaburzenia odżywiania (Marazziti et al., 2021).

Modafinil należy do grupy sympatykomimetyków (leków pobudzających układ współczulny) działających ośrodkowo. Stosuje się go w leczeniu objawowym nadmiernej senności w ciągu dnia występującej w przebiegu narkolepsji. Mechanizm działania modafinilu jest dość złożony. Modafinil wiąże się z transporterem dopaminy (DA) w prążkowie i zapobiega wychwytowi zwrotnemu tego neuroprzekaźnika. Dodatkowo wpływa na pobudzenie obwodów glutaminergicznych, zmniejszenie aktywności przekąźnictwa kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) oraz stymulację receptorów alfa-1-adrenergicznych. Modafinil oddziałuje również na uwalnianie serotoniny z kory mózgu oraz stężenie histaminy w podwzgórzu. Wykazuje także działanie neuroprotektoryjne i antyoksydacyjne. Poza wskazaniami zażywany bywa jako substancja pomagająca zmniejszyć senność oraz zmęczenie, przez co jego nadużywanie występuje najczęściej w środowisku studenckim oraz biznesowym. Za sprawą swoich właściwości modafinil bywa określany mianem „drzemki w pigułce”, czy też „viagry dla mózgu”. Główne działania niepożądane modafinilu wiążą się z ogólnoustrojowymi skutkami jego stosowania. Ograniczenie snu może prowadzić do rozregulowania homeostazy organizmu, co stanowi duże zagrożenie dla zdrowia, gdyż sen jest elementem niezbędnym do prawidłowego funkcjonowania. Istotny jest także fakt zwiększenia stężenia DA w jądrze półleżącym, co może prowadzić do uzależnienia (Hashemian and Far-

hadi, 2020; Murillo-Rodríguez et al., 2018; Repantis et al., 2010).

Metylofenidat zaliczany do psychoanaleptyków, psychostymulantów i sympatykomimetyków działających ośrodkowo jest wskazany w leczeniu objawowym ADHD u dzieci powyżej 6 roku życia. Poza wskazaniami przyjmowany jest przez osoby zdrowe w celu stymulacji organizmu, polepszenia procesów zapamiętywania i uczenia się. Działanie metylofenidatu opiera się na zwiększeniu stężenia DA i noradrenaliny (NA) w szczelinie synaptycznej. Jest to wynikiem blokowania przez lek transporterów DA (dopamine active transporter, DAT) oraz NA (noradrenaline transporter, NAT), co wpływa na zmniejszenie wychwyty zwrotnego tych neuroprzekaźników (Linszen et al., 2014; Mintzer et al., 2021; Repantis et al., 2010).

Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi, wynikającymi ze stosowania metylofenidatu są nerwowość, dyskinezy (ruchy mimowolne, powtarzające się), bezsenność, depresja, wzrost ciśnienia tętniczego i częstości akcji serca, manie oraz urojenia (Repantis et al., 2010).

Atomoksetyna jest inhibitorem wychwyty zwrotnego NA, przeznaczonym podobnie jak metylofenidat, do leczenia objawowego ADHD u dzieci i młodzieży. Atomoksetyna w porównaniu do innych omawianych substancji jest rzadziej używana poza swoimi wskazaniami terapeutycznymi. Opublikowano ostrzeżenie dotyczące myśli samobójczych, oparte na wynikach metaanalizy wykazującej, że atomoksetyna jest związana ze znacznie większą częstością występowania myśli samobójczych niż placebo. W rzadkich przypadkach stosowanie atomoksetyny może być również związane z poważnym uszkodzeniem wątroby. Atomoksetyna nie jest klasyfikowana jako stymulant i nie jest substancją kontrolowaną w USA (Garnock-Jones and Keating, 2009). Motywację osób, które po nią sięgają stanowi chęć poprawy funkcji poznawczych oraz usprawnienia pracy mózgu. Działania niepożądane, które najczęściej można zaobserwować podczas jej stosowania to zmniejszenie łaknienia, bóle głowy, wzrost ciśnienia tętniczego krwi oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Atomoksetyna może zwiększać także występowanie zachowań agre-

sywnych, chwiejność emocjonalną, prowadzić do zmniejszenia masy ciała oraz bezsenności (Garnock-Jones and Keating, 2009; Sauer et al., 2005).

Piracetam, zaliczany do leków nootropowych stosowany jest w leczeniu zaburzeń procesów poznawczych jak myślenie, pamięć, zdolność uczenia się, a także zaburzeń dyslektycznych u dzieci, mioklonii pochodzenia korowego oraz zawrotów głowy. Wykorzystuje się go również do leczenia powikłań ostrego udaru niedokrwiennego mózgu, gdyż oddziałuje zarówno na komórki nerwowe jak i układ naczyniowy. Wzmaga procesy przekazywania sygnałów przez neurony, przyspieszając syntezę neuroprzekaźników. Wpływa na przemiany energetyczne w komórkach ośrodkowego układu nerwowego, zwiększając wykorzystanie tlenu i glukozy. Poprzez te działania zapobiega zmianom czynności mózgu powstałym na skutek niedotlenienia i przywraca zdolności poznawcze u osób z uszkodzeniami mózgu różnego rodzaju, np. po niedotlenieniu, zatruciach. Nie wykazuje działania uspokajającego ani psychostymulującego. Dodatkowo korzystnie wpływa na krążenie mózgowe i właściwości reologiczne krwi. Dzieje się to za sprawą pobudzenia syntezy prostacykliny, obniżenia poziomu fibrynogenu i czynnika von Willebranda, zmniejszenia zdolności agregacyjnych płytek krwi oraz zwiększenia zdolności odkształcania erytrocytów. Wykorzystywany przez osoby zdrowe ma przyczyniać się do usprawnienia procesów uczenia i zapamiętywania, wzrostu zdolności kojarzeniowych oraz poznawczych (Malykh and Sadaie, 2010; Marazziti et al., 2021). Zażywany zgodnie z zaleceniami terapeutycznymi piracetam nie powoduje z reguły poważnych działań niepożądanych. Najczęściej występującymi są natomiast nerwowość, wzmożona pobudliwość ruchowa, depresja, osłabienie czy zwiększenie masy ciała (Malykh and Sadaie, 2010).

Memantynę stosuje się w leczeniu otępienia towarzyszącego chorobie Alzheimera. Jest ona niekompetyjnym antagonistą receptorów dla glutaminianu (receptor N-metylo-D-asparaginowy, NMDA) w OUN. Receptor NMDA jest kanałem jonowym bramkowanym napięciem, który w fizjologicznym stanie niestymulowanym

jest blokowany przez jony magnezu. Memantyna zapobiega nadmiernemu pobudzeniu tych receptorów wywołanemu podczas patologicznego zwiększenia stężenia glutaminianu. Zjawisko to znane jako ekscytotoksyczność, prowadzi do zaburzenia czynności neuronów. Memantyna wykazuje również działanie antagonistyczne wobec receptorów serotoninowych 5-HT₃ i nikotynowych N.

Memantyna stosowana jest w celu poprawy pamięci, szczególnie jej konsolidacji. Ma przyspieszać procesy zapamiętywania oraz uczenia się. Przyjmowana według zaleceń jest lekiem dobrze tolerowanym. Podczas jej zażywania mogą jednak pojawić się bóle i zawroty głowy, senność, zaburzenia równowagi, nadciśnienie tętnicze, zaparcia i zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych (Kuns et al., 2021).

Donepezil w sposób wybiórczy i odwracalny hamuje aktywność acetylocholinoesterazy (AChE), enzymu rozkładającego acetylocholinę (ACh). Prowadzi to do zwiększenia jej stężenia w mózgu oraz poprawy funkcji poznawczych i łagodzenia zaburzeń zachowania. Zgodnie z rejestracją, lek przeznaczony jest do leczenia objawowego otępienia w chorobie Alzheimera. Zażywające go osoby zdrowe dążą do stymulacji procesów pamięciowych oraz poprawy nastroju. Najczęściej pojawiającymi się skutkami ubocznymi stosowania leku są zaburzenia żołądkowo-jelitowe, głównie w początkowym okresie ustalania dawki, bóle i zawroty głowy, zmniejszenie łaknienia, bezsenność, halucynacje, splątanie, lęk, zachowania agresywne oraz uczucie zmęczenia (Dooley and Lamb, 2000; Kumar et al., 2021).

Amfetamina, jej pochodne (etyloamfetamina, fentermina, lewamfetamina, metamfetamina), a także enancjomery (dekstroamfetamina, lewometamfetamina) stosowane są w niektórych krajach do leczenia narkolepsji, otyłości oraz ADHD u dzieci. Działają one pobudzająco na czynności psychiczne, znoszą uczucie zmęczenia oraz zwiększają zdolność koncentracji. Wszystkie te działania, a przede wszystkim pobudzenie psychoruchowe stanowią zachętę dla osób zdrowych do stosowania ich poza wskazaniami medycznymi. Lek o nazwie Adderall®, będący połączeniem lewoamfetaminy z dekstroamfetaminą, przeznaczony do leczenia ADHD oraz narkolepsji jest



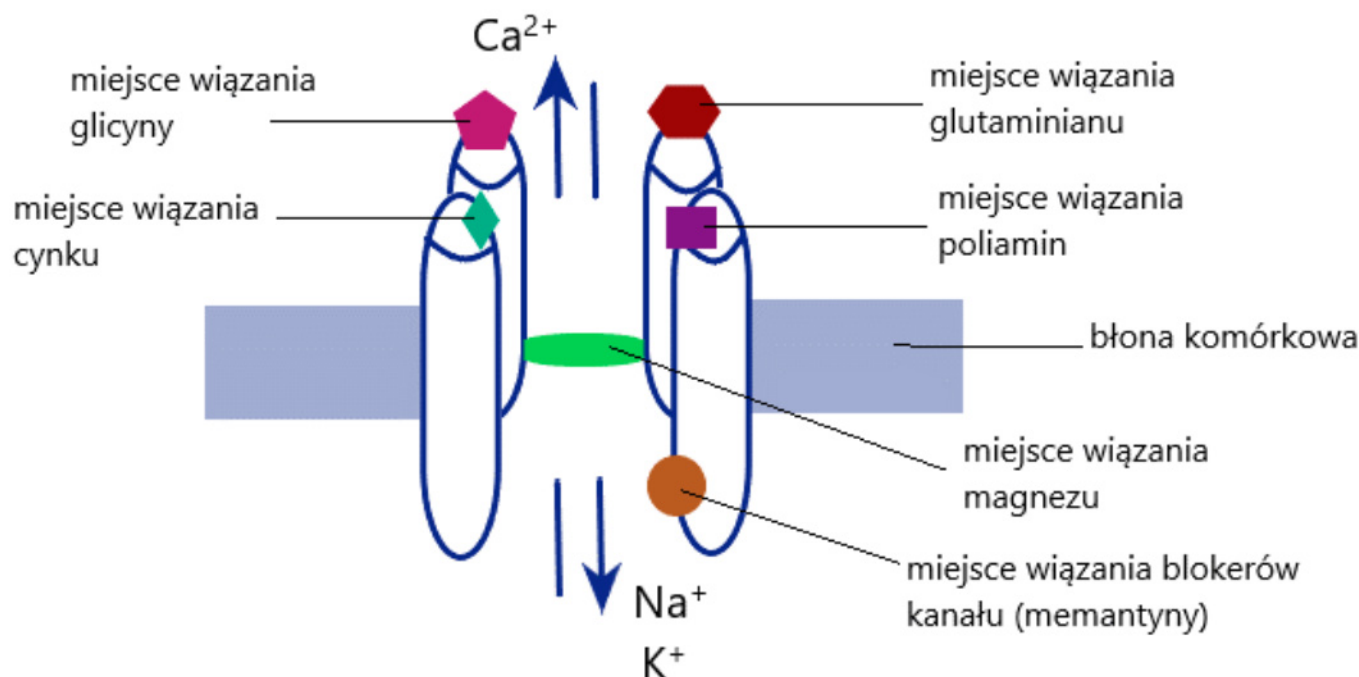
Rycina 3. Wybrane działania piracetamu na organizm (opracowanie własne na podstawie Malykh and Sadaie, 2010; Marazziti et al., 2021).

jednym z najczęściej używanych neurowzmacniaczy wśród amerykańskich studentów (Marazziti et al., 2021). W Polsce amfetamina oraz jej pochodne są zakazane. Wynika to z faktu zaliczania ich do grupy substancji psychotropowych o działaniu pobudzającym na OUN, których używanie powoduje szkody somatyczne lub psychiczne mogące prowadzić do zaburzeń funkcjonowania społecznego i niesprawności (Ustawa z dnia 29 lipca 2005r. o przeciwdziałaniu narkomanii). Mechanizm działania amfetaminy polega na blokowaniu transporterów DAT i NAT, co wpływa na zmniejszenie wychwytu zwrotnego tych neuroprzekazników i zwiększenie ich stężenia w szczelinie synaptycznej. Amfetaminy powodują także wzrost stężenia w szczelinie synaptycznej serotoniny. W wyższych dawkach hamują pęcherzykowy transporter monoamin typu drugiego (ang. vesicular monoamine transporter 2, VMAT2), odpowiadający za przenoszenie neurotransmiterów z cytoplazmy neuronów do pęcherzyków synaptycznych (Bijoch et al., 2021; Reyes-Parada et al., 2020). Działania niepożądane pojawiające się przy nadużywaniu amfetamin to agresja, stany lękowe i natręctwa ruchowe z wykonywaniem nieprawidłowych i bezcelowych ruchów kończyn, mięśni twarzy lub tułowia. Może także wystąpić psychoza amfetaminowa przebiegająca

z omamami czuciowymi, słuchowymi i urojeniami prześladowczymi. Przy dłuższym stosowaniu pojawia się także silne uzależnienie psychiczne oraz wykształca się tolerancja. Obejmuje ona głównie działanie psychostymulujące, a w mniejszym stopniu obwodowe działanie sympatykomimetyczne, polegające na skurczu naczyń krwionośnych, tachykardii, hipertensji i rozszerzeniu źrenic (Castells et al., 2018; Childress, 2021).

ROZPOWSZECHNIENIE STOSOWANIA NEUROWZMACNIACZY W ŚRODOWISKU STUDENCKIM

Podczas prowadzenia różnych badań opisano czynniki ryzyka, predysponujące do zażywania środków z grupy neurowzmacniaczy. Obejmują one między innymi płeć męską, bycie studentem, czy też zdiagnozowane zaburzenia psychiczne. Większość badań pozwalających ocenić rozpowszechnienie „inteligentnych” leków prowadzone jest więc na uczelniach. Przyczynami ich stosowania podawanymi przez studentów były: chęć osiągnięcia lepszej koncentracji, redukcja stresu, optymalizacja czasu przeznaczanego na naukę oraz wydłużenie okresu czuwania. Zjawisko neurowzmacniania jest szczególnie powszechne w Stanach Zjednoczonych, gdzie odsetek studentów nadużywających smart drugs



Rycina 4. Schemat budowy receptora NMDA (opracowanie własne na podstawie Crawley et al., 2022).

wynosi aż 17%. Najczęściej stosowanymi wśród nich lekami tej grupy okazały się metylofenidat, modafinil i amfetamina. Według prowadzonych badań 7,5% amerykańskich studentów deklaruje przyjmowanie substancji nootropowych w przeciągu ostatnich 30 dni, a aż 60% zna innych, którzy pozamedycznie stosowali te leki (Daubner et al., 2021). W krajach europejskich skala nadużyć jest mniejsza, jednak również stanowi znaczący problem. W Wielkiej Brytanii i Irlandii procent studentów potwierdzających nadużywanie neurowzmacniaczy wynosi 10%, w Niemczech 6%, w Szwajcarii i Belgii oscyluje natomiast w okolicach 4% (De Bruyn et al., 2019; Modrzyński, 2021, Thorley et al., 2016). Niektóre leki stosowane jako neurowzmacniacze, jak metylofenidat czy amfetamina są w wielu krajach klasyfikowane jako środki obarczone najwyższym ryzykiem wywołania uzależnień. Z tego względu przepisywanie ich podlega szczególnym restrykcjom. Nadmierne rozpowszechnianie tych leków budzi obawy związane z ich pozamedycznym stosowaniem oraz zażywaniem przez osoby inne niż te, którym zostały zalecone. Przekazywanie leków najczęściej występuje wśród przyjaciół, rówieśników i członków rodziny. Spotykane jest również pozyskiwanie za sprawą niezarejestrowanych stron internetowych jawiących się jako

apteki, czy też zdobywanie w niezgodny z prawem sposób recepty na dane środki. Stosowanie leków z grupy wzmacniaczy mózgu nie ma jednak uzasadnienia w przypadku działań prewencyjnych u osób zdrowych, a skuteczność niektórych substancji określanych jako nootropowe niekiedy oceniana jest na poziomie placebo. Zjawisko pozarejestrowanego nadużywania neurowzmacniaczy może również prowadzić do wielu niekorzystnych skutków zdrowotnych (Daubner et al., 2021; Esposito et al., 2021; Mousavi et al., 2019).

ZAGROŻENIA PŁYNĄCE Z NADUŻYWANIA SMART DRUGS

Bardzo ważnym aspektem zażywania leków poza ich wskazaniem są związane z tym zagrożenia. W zależności od predyspozycji psychologicznych i genetycznych neurowzmacniacze mogą prowadzić do uzależnień fizycznych, a także psychicznych. Przekłada się to na prawdopodobne pojawienie się niezdolności do pracy bez wcześniejszego ich zażycia. Przykład może stanowić regularne stosowanie metylofenidatu, prowadzące do neurochemicznych zmian w jądrze półleżącym, które objawiają się zaburzeniami somatycznymi (Calipari and Jones, 2014). Potrzebna staje się ciągła stymulacja dopaminer-

giczna płynąca z zewnątrz, którą gwarantuje stałe zwiększanie dawki przyjmowanego leku. Niebezpieczeństwo stanowi także możliwość ujawnienia się zagrażających zdrowiu i życiu działań niepożądanych. Mogą one wystąpić między innymi w przypadku przyjmowania wspomnianego metylofenidatu przez osobę z tendencją do chorób układu krążenia, gdyż lek ten wykazuje działanie kardi toksyczne. Szczególnie narażone na negatywne efekty takich substancji są nie tylko osoby z grup podwyższonego ryzyka, ale także przyjmujące inne leki, ponieważ wiąże się to z ryzykiem interakcji lekowych. Nie ma również odpowiednich badań pozwalających ocenić bezpieczeństwo oraz skuteczność przyjmowania danego leku we wskazaniu innym niż zostało zarejestrowane. Zażywanie neurowzmacniaczy budzi też wątpliwości natury etycznej. Odpowiada za to fakt stosowania substancji niezgodnie z ich przeznaczeniem, co zdaniem niektórych stawia je na granicy pomiędzy lekami, a narkotykami. Tradycyjną rolą farmaceutyków jest leczenie choroby lub przywrócenie organizmu do stanu równowagi. Neurostymulanty z założenia nie wpisują się w tę definicję, ponieważ ich rola polega na usprawnieniu funkcji zdrowego mózgu. Niektórzy porównują zażywanie wzmacniaczy mózgu w środowisku studenckim do stosowania dopingu w sporcie. Oba przypadki opierają się o nadużywanie substancji, o określonych właściwościach medycznych w celu zwiększenia swojej wydajności psychicznej lub w odniesieniu do sportowców – fizycznej. Takie zachowanie może być więc postrzegane jako wątpliwe moralnie. W przypadku środków dopingujących istnieje natomiast jasno określona lista substancji zakazanych, których przyjmowanie jest nielegalne. Ujęta została ona w ogólnodostępnym kodeksie, wydanym przez Światową Agencję Antydopingową (World Anti-Doping Agency, WADA). Niezależnie od powodów należy jednak pamiętać o zagrożeniach jakie niesie za sobą stosowanie leków niezgodnie z ich przeznaczeniem. Z tego względu bardzo ważna jest więc edukacja różnych grup społecznych na temat niepożądanych efektów pozamedycznego zażywania leków z grupy neurowzmacniaczy. Do w pełni bezpiecznych metod usprawnienia pracy mózgu możemy zaliczyć natomiast regularną aktywność fizyczną, dbałość o odpowiednią ilość

snu, regenerację organizmu oraz dostarczanie wszelkich niezbędnych składników odżywczych, jak również makro- i mikrośladków. Zmiana stylu życia oraz zbilansowana dieta powinny więc stanowić podstawę dla osób chcących wzmocnić swoje funkcje poznawcze oraz pamięć (Chenung and Pierre, 2015; Lucke et al., 2011; Schifano et al., 2022; Zelli et al., 2015).

PODSUMOWANIE

Rozpowszechnienie stosowania smart drugs u zdrowych osób jest znaczące i wciąż wzrasta. Grupą, która najczęściej sięga po leki tej kategorii są osoby młode, intensywnie pracujące oraz studenci. W „inteligentnych” lekach starają się oni odnaleźć szansę na usprawnienie swoich funkcji poznawczych oraz wzmocnienie pracy mózgu. W tym celu wykorzystują substancje należące do różnych grup terapeutycznych, jak środki przeciwdepresyjne, a także te stosowane w leczeniu choroby Alzheimer’a, czy też ADHD. Nie należy jednak zapominać o zagrożeniach jakie niesie za sobą stosowanie tych leków poza wskazaniami rejestracyjnymi (ang. off-label use). Możliwość wystąpienia licznych działań niepożądanych oraz interakcji stanowi bowiem zaledwie ułamek prawdopodobnych niebezpieczeństw. Dodatkowo występuje znaczne ryzyko przedawkowania tych substancji oraz rozwoju uzależnień. Z tego powodu niezbędne jest podnoszenie poziomu świadomości społeczeństwa na temat szkód związanych z pozamedycznym zażywaniem leków zaliczanych do grupy neurowzmacniaczy. Kolejnym aspektem budzącym wątpliwości natury etycznej są kwestie, czy samodoskonalenie przy pomocy środków wspomagających to właściwe rozwiązanie. Brak dostatecznych badań dotyczących bezpieczeństwa oraz skuteczności stosowania danego leku we wskazaniu innym niż wynika z rejestracji produktu leczniczego oraz omówione zagrożenia stanowią jednak argumenty wskazujące przeciwko pozamedycznemu przyjmowaniu środków farmaceutycznych. Całkowicie bezpiecznymi sposobami usprawnienia pracy mózgu są natomiast: zdrowy styl życia, aktywność fizyczna oraz racjonalne odżywianie. Po te właśnie metody w pierwszej kolejności powinny sięgać osoby chcące poprawić swoje funkcje poznawcze oraz intelektualne.

LITERATURA

- Bijoch, Ł. et al. (2021) 'Molekularne podstawy działania wybranych substancji psychoaktywnych', *Postępy Biochemii*, 67(2), pp. 141-156. doi: 10.18388/pb.2021_376.
- Calipari, E. S. and Jones, S. R. (2014) 'Sensitized nucleus accumbens dopamine terminal responses to methylphenidate and dopamine transporter releasers after intermittent-access self-administration', *Neuropharmacology*, 82, pp. 1-10. doi: 10.1016/j.neuropharm.2014.02.021.
- Castells, X. et al. (2018) 'Amphetamines for attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in adults', *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8). doi: 10.1002/14651858.CD007813.pub3.
- Cheer, S. M. and Goa, K. L. (2001) 'Fluoxetine' *Drugs*, 61(1), pp. 81-110. doi: 10.2165/00003495-200161010-00010.
- Chenung, E. H. and Pierre, J. M. (2015) 'The Medical Ethics of Cognitive Neuroenhancement', *Neuroscience*, 2(3), pp. 105-122. doi: 10.3934/Neuroscience.2015.3.105.
- Childress, A. C. (2021) 'Novel formulations of ADHD medications: stimulant selection and management', *Focus*, 19(1), pp. 31-38. doi: 10.1176/appi.focus.20200032.
- Clark, V. P. and Parasuraman, R. (2014) 'Neuroenhancement: enhancing brain and mind in health and in disease', *Neuroimage*, 85, pp. 889-894. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.08.071.
- Crawley, O. et al. (2022) 'GluN3A NMDA receptor subunits: more enigmatic than ever?', *The Journal of Physiology*, 600(2), pp. 261-276. doi: 10.1113/JP280879.
- Daubner, J. et al. (2021) 'Pharmacological neuroenhancement: Current aspects of categorization, epidemiology, pharmacology, drug development, ethics, and future perspectives', *Neural Plasticity*. doi: 10.1155/2021/8823383.
- De Bruyn, S. et al. (2019) 'Popping smart pills in medical school: Are competition and stress associated with the misuse of prescription stimulants among students?', *Substance use & misuse*, 54(7), pp. 1191-1202. doi: 10.1080/10826084.2019.1572190.
- de Oliveira Cata Preta, B. et al. (2020) 'Psychostimulant use for neuroenhancement (smart drugs) among college students in Brazil', *Substance Use & Misuse*, 55(4), pp. 613-621. doi: 10.1080/10826084.2019.1691597.
- Dooley, M. and Lamb, H. M. (2000) 'Donepezil', *Drugs & Aging*, 16, pp. 199-226. doi: 10.2165/00002512-200016030-00005.
- Esposito, M. et al. (2021) 'Smart drugs and neuroenhancement: what do we know?', *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)*, 26(8), pp. 347-359. doi: 10.52586/4948.
- Flower, R. (2004) 'Lifestyle drugs: pharmacology and the social agenda', *Trends in Pharmacological Sciences*, 25(4), pp. 182-185. doi: 10.1016/j.tips.2004.02.006.
- Franke, A. G. and Lieb, K. (2013) 'Pharmacological neuroenhancement: substances and epidemiology', *Cognitive Enhancement*, pp. 17-27. doi: 10.1007/978-94-007-6253-4_2.
- Gahr, M. et al. (2017) 'Sensitivity of quantitative signal detection in regards to pharmacological neuroenhancement', *International journal of molecular sciences*, 18(1), pp. 101. doi: 10.3390/ijms18010101.
- Garnock-Jones, K. P. and Keating, G. M. (2009) 'Atomoxetine' *Pediatric Drugs*, 11(3), pp. 203-226. doi: 10.2165/00148581-200911030-00005.
- Gründer, G. and Bartsch, T. (2014) 'Neuroenhancement', *Der Nervenarzt*, 85(12), pp. 1536-1543. doi: 10.1007/s00115-013-3977-3.
- Halder, S. et al. (2021) 'Herbal drugs and natural bioactive products as potential therapeutics: A review on pro-cognitives and brain boosters

- perspectives', *Saudi Pharm J*, 29(8), pp. 879-907. doi: 10.1016/j.jsps.2021.07.003.
- Hashemian, S. M. and Farhadi, T. (2020) 'A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care', *Journal of drug assessment*, 9(1), pp. 82-86. doi:10.1080/21556660.2020.1745209.
- Iglseder, B. (2018) 'Doping für das Gehirn', *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*, 51(2), pp. 143-148. doi: 10.1007/s00391-017-1351-y.
- Jakobsen, J. C. et al. (2020) 'Should antidepressants be used for major depressive disorder?', *BMJ Evidence-Based Medicine*, 25(4), pp. 130-130. doi: 10.1136/bmjebm-2019-111238.
- Kazula, A. (2014) 'Mechanizmy działania selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI) w depresji', *Legalni użytkownicy nier refundowanych leków psychotropowych w Polsce—badanie pilotażowe*, 70(12), pp. 711-724.
- Krasowska, M. (2009) 'Farmakodynamiczne interakcje inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (SSRI)', *Farm Pol*, 65(6), pp. 403-406.
- Kumar, A. et al. (2021) 'Donepezil', In *StatPearls [Internet]*, StatPearls Publishing.
- Kuns, B. et al. (2021) 'Memantine' *StatPearls Publishing*, Treasure Island (FL).
- Linssen, A. M. et al. (2014) 'Cognitive effects of methylphenidate in healthy volunteers: a review of single dose studies', *International journal of neuropsychopharmacology*, 17(6), pp. 961-977. doi: 10.1017/S1461145713001594.
- Lucke, J. C. et al. (2011) 'Deflating the neuroenhancement bubble', *AJOB neuroscience*, 2(4), pp. 38-43. doi: 10.1080/21507740.2011.611122.
- Malík, M. and Tlustoš, P. (2022) 'Nootropics as cognitive enhancers: types, dosage and side effects of smart drugs', *Nutrients*, 14(16), pp. 3367. doi: 10.3390/nu14163367.
- Malykh, A. G. and Sadaie, M. R. (2010) 'Piracetam and Piracetam-Like Drugs', *Drugs*, 70, pp. 287-312. doi: 10.2165/11319230-000000000-00000.
- Marazziti, D. et al. (2021) 'Neuroenhancement: state of the art and future perspectives', *Clinical Neuropsychiatry*, 18(3), pp. 137. doi: 10.36131/cnfioritieditore20210303.
- Matsunaga, S. et al. (2018) 'The efficacy and safety of memantine for the treatment of Alzheimer's disease', *Expert opinion on drug safety*, 17(10), pp. 1053-1061. doi: 10.1080/14740338.2018.1524870.
- Mintzer, J. et al. (2021) 'Effect of methylphenidate on apathy in patients with Alzheimer disease: the ADMET 2 randomized clinical trial', *JAMA neurology*, 78(11), pp. 1324-1332. doi: 10.1001/jamaneurol.2021.3356.
- Modrzyński, R. J. (2021) 'Leki nootropowe Metoda wspomagająca pamięć i koncentrację w pracy i nauce', *Rozprawy Społeczne*, 15(2), pp. 117-125. doi: 10.29316/rs/135820.
- Moncrieff, J. et al. (2022) 'The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence', *Molecular psychiatry*, pp. 1-14. doi: 10.1038/s41380-022-01661-0.
- Mounika, I. and Ramu, B. (2018) 'Lifestyle drugs: concept and impact on society', *J Hum Virol Retrovirol*, 6(2), pp. 46-49. doi: 10.15406/jhvr.2018.06.00194.
- Mousavi, F. et al. (2019) 'The use of cognitive enhancers among medical students', *Int. J. High Risk Behav, Addict*, 8. doi: 10.5812/ijhrba.92377.
- Murillo-Rodríguez, E. et al. (2018) 'An overview of the clinical uses, pharmacology, and safety of modafinil', *ACS chemical neuroscience*, 9(2), pp. 151-158. doi: 10.1021/acscchemneuro.7b00374.
- Ott, R. et al. (2012) 'Neuroenhancement-perspectives of Swiss psychiatrists and general practitioners', *Swiss medical weekly*, pp. 142, w13707.

doi: 10.4414/smw.2012.13707.

Rahman, Sz. et al. (2010) 'Lifestyle drugs: concept and impact on society', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 72(4), pp. 409-413. doi: 10.4103/0250-474x.73902.

Repantis, D. et al. (2010) 'Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: a systematic review', *Pharmacological research*, 62(3), pp. 187-206. doi: 10.1016/j.phrs.2010.04.00.

Reyes-Parada, M. et al. (2020) 'Amphetamine derivatives as monoamine oxidase inhibitors', *Frontiers in Pharmacology*, 10, pp. 1590. doi: 10.3389/fphar.2019.01590.

Roberts, N. A. et al. (2020) 'Brain boosters: Evaluating a pilot program for memory complaints in veterans', *Psychological Services*, 17(1), pp. 33. doi: 10.1037/ser0000279.

Sauer, J. M. et al. (2005) 'Clinical pharmacokinetics of atomoxetine', *Clinical pharmacokinetics*, 44(6), pp. 571-590. doi: 10.2165/00003088-200544060-00002.

Schifano, F. et al. (2022) 'Benefits and Harms of 'Smart Drugs'(Nootropics) in Healthy Individuals', *Drugs*, pp. 1-15. doi: 10.1007/s40265-022-01701-7.

Soni, S. et al. (2020) 'Smart Drugs: A Review', *International Journal for Innovation Education and Research*, 8(11), pp. 01-13. doi: 10.31686/ijer.vol8.iss11.2386.

Thorley, E. et al. (2016) 'Varsity Medical Ethics Debate 2015: should nootropic drugs be available under prescription on the NHS?', *Philosophy, Ethics, and Humanities in Medicine*, 11(6). doi: 10.1186/s13010-016-0041-5.

Zelli, A. et al. (2015) 'The Complexity of Neuroenhancement and the Adoption of a Social Cognitive Perspective', *Front. Psychol.*, 6(1880). doi: 10.3389/fpsyg.2015.01880.

§ Praca wpłynęła do redakcji: 6.10.2022r.
Zrecenzowano: 18.10.2022r.
Przyjęto do druku: 17.11.2022r.