

Neurostymulanty – farmakologia przyszłości czy już narkotyki? Stosowanie metylofenidatu i modafinilu w celu polepszenia wyników w nauce

*dr n. med. Michał Wiciński¹, Mateusz Węciewicz¹, Mateusz Miętkiewicz¹,
Jakub Stanisławski¹, mgr Bartosz Malinowski^{1,2}, dr n. med. Elżbieta Grzešek¹,
dr n. med. Wioleta Stolarek¹, prof. dr hab. Grzegorz Grzešek¹*

¹*Katedra i Zakład Farmakologii i Terapii Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*

²*Katedra i Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu*

Słowa kluczowe: metylofenidat, modafinil, układ nagrody, uzależnienie

Streszczenie: Neurostymulanty to substancje używane w leczeniu objawowym chorych na ADHD, nadmierną senność, zaburzenia neurodegeneracyjne, depresję i inne. W ciągu ostatnich lat możemy zaobserwować wyraźny wzrost sprzedaży leków wspomagających działanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Należy podkreślić, że oprócz stosowania neurostymulantów zgodnie z ich klinicznymi wskazaniami, substancje te znajdują coraz większe uznanie wśród zdrowych osób, na przykład studentów. Jest to konsekwencją działania tych substancji polegającego między innymi na poprawie koncentracji i uzyskaniu większej efektywności w przyswajaniu wiedzy. Najpopularniejszymi lekami z tej grupy są modafinil i metylofenidat. Motywacje do ich stosowania są różne, lecz ich nadużywanie wiąże się z działaniami niepożądanymi oraz ryzykiem uzależnienia.

Wprowadzenie

Neurostymulanty, znane w anglojęzycznym piśmiennictwie jako *neuroenhancers* lub *smart drugs*, są substancjami, które służą do poprawy możliwości kojarzeniowo-poznawczych, ale także poziomu motywacji oraz podniesienia ogólnej wydolności organizmu w stanach, w których sen jest utrudniony [1, 2]. Głównym kryterium uznania danej substancji za neurostymulant jest fakt, że jest ona przyjmowana przez osobę zdrową, czego konsekwencją jest stosowanie środków farmakologicznych wbrew wytycznym [3, 4]. Wśród neurostymulantów są wymieniane takie substancje, jak amfetamina – zarejestrowana jako środek leczniczy w Stanach Zjednoczonych, modafinil, metylofenidat, atomoksetyna, donepezil, fluoksetyna – wymienione substancje są dostępne w Polsce

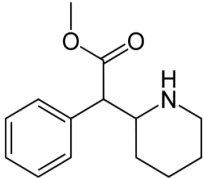
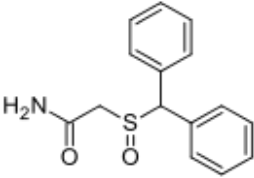
i służą do terapii zaburzeń poznawczych w chorobie Alzheimera (donepezil), leczenia senności (modafinil), terapii zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (metylofenidat, atomoksetyna, również modafinil) czy też leczenia depresji (fluoksetyna i inne SSRI) [5].

Celem pracy jest opis wykorzystywania metylofenidatu i modafinilu jako neurostymulantów ze względu na ich popularność wśród studentów oraz pracowników służby zdrowia [6]. Należy również wspomnieć o wzroście zainteresowania terapią metylofenidatem rodziców zdrowych uczniów szkół podstawowych i gimnazjów, w celu podniesienia zdolności koncentracji swoich dzieci oraz poprawienia ich wyników w nauce. Rosnąca popularność zażywania metylofenidatu wynika ze zwiększonego dostępu do informacji o tym leku oraz wzrostu znaczenia w społeczeństwie ogólnodostępnych artykułów popularnonaukowych i platform wymiany doświadczeń pomiędzy osobami stosującymi ten farmaceutyk. To zainteresowanie metylofenidatem pokrywa się również z trendem opisującym wzrost zachorowań na zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) w USA, w Europie Wschodniej podobnych statystyk nie stworzono [7]. Również modafinil stał się środkiem stosowanym przez zdrowe osoby. W opinii publicznej jest opisywany jako substancja nieposiadająca działań niepożądanych oraz potencjału uzależniającego, mimo to w Polsce nie zdobył zainteresowania ze względu na utrudnioną dostępność oraz wysoką cenę leku.

Metylofenidat należy do grupy psychoanaleptyków, leków psychostymulujących oraz sympatykomimetyków działających ośrodkowo [8]. W Polsce jest zarejestrowany pod nazwą Concerta® – tabletki o przedłużonym działaniu zawierające chlorowodorek metylofenidatu, oraz jako Medikinet® – tabletki i kapsułki o zmodyfikowanym lub przedłużonym uwalnianiu zawierające tę samą substancję aktywną co poprzednio wymieniony lek. Jedynym wskazaniem do terapii wcześniej wymienionymi środkami jest ADHD. Stosować je można u dzieci w wieku 6 lat lub starszych, w przypadkach kiedy inne sposoby terapii nie są wystarczająco skuteczne [8].

Modafinil jest lekiem należącym do sympatykomimetyków działających ośrodkowo [8]. Jest zarejestrowany w Europejskiej Agencji Leków (European Medicines Agency) i zatwierdzony we wszystkich krajach Unii Europejskiej, lecz jego zastosowanie różni się w zależności od rejestracji w kraju członkowskim [7]. Służy między innymi do terapii hiposomnii idiopatycznej, zaburzeń snu związanych z pracą zmianową oraz poprawy jakości snu w przypadku chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS). W Polsce jest zarejestrowany do leczenia senności związanej z narkolepsją, identycznie jak we wszystkich pozostałych państwach członkowskich Unii Europejskiej.

Tabela 1. Porównanie parametrów farmakodynamicznych modafinilu i metylofenidatu

	Metylofenidat	Modafinil
Wzór		
Grupa leków	Psychoanaleptyk, psychostymulant, sympatykomimetyk działający ośrodkowo (rekomendacje URPL)	Sympatykomimetyk działający ośrodkowo (rekomendacje URPL)
Stymulowane obszary mózgu	Kora, twór siatkowaty	Prążkowie, ciało migdałowate, podwzgórze
Blokada transporterów zwrotnych	DA i NA	DA
Stymulacja receptorów	Brak działania	Alfa-1 adrenergiczne
Zwiększony wyrzut monoamin	DA	Brak działania
Metabolizm	Wątroba	Wątroba
Biodostępność w podaniu oralnym	~ 22,00%	> 80,00%
Działania niepożądane	Bóle głowy, bezsenność, osłabienie, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, senność, agresja, niepokój, depresja, zwiększona wrażliwość na bodźce z otoczenia, urojenia, manie	Ból głowy, senność, niepokój i nerwowość, problemy ze snem, objawy ze strony przewodu pokarmowego – nudności, biegunka, bóle brzucha, a także reakcje alergiczne – pokrzywka, obrzęki twarzy, oczu, ust, języka, gardła, świąd, zespół Lyella, Stevensa-Johnsona, zespół DRESS
Wskazania kliniczne w Polsce	ADHD	Senność z narkolepsją
Preparaty dostępne w Polsce	Concerta, Medikinet	Modafinil Teva

DA – dopamina; NA – noradrenalina

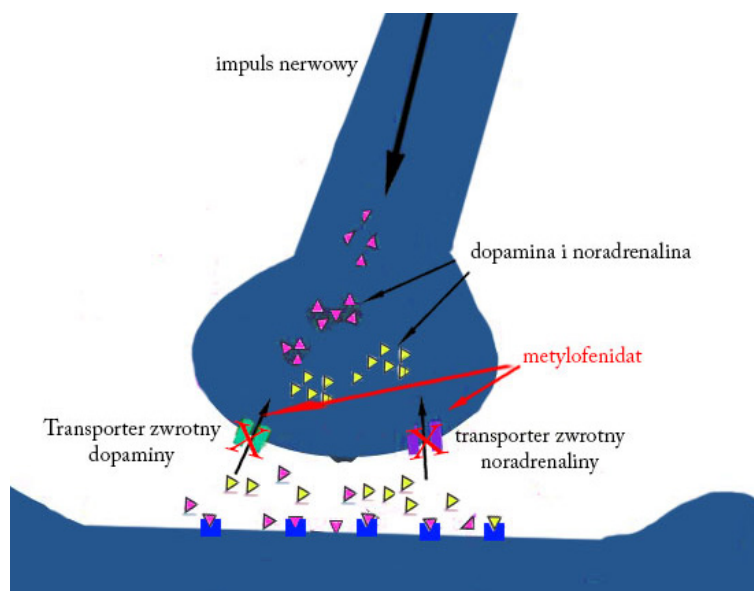
Mechanizm działania – metylofenidat

Metylofenidat jest łagodnym lekiem stymulującym ośrodkowy układ nerwowy (OUN) oddziałującym w większym stopniu na psychikę niż na aktywność ruchową. Jest dostępny w formie tabletek. Po podaniu wykazuje duży efekt pierwszego przejścia [9]. Jest metabolizowany do kwasu ritalinowego, który nie wykazuje działania na OUN [10]. Daje to małą biodostępność leku po podaniu *per os* – około 22% [11].

Stosowany jest głównie w leczeniu ADHD. Mechanizm jego działania nie został dokładnie poznany – lek prawdopodobnie stymuluje korę i pobudza twór siatkowaty [12]. Terapeutyczne działanie metylofenidatu wiąże się ze zwiększaniem zewnątrzkomórkowego stężenia dopaminy i noradrenaliny w szczelinie synaptycznej poprzez zmniejszenie ich wychwyty zwrotnego. Szczególne znaczenie w tym procesie przypisuje się blokadzie transporterów dopaminy (DAT, dopamine *active* transporter) [13] i transporterów dla noradrenaliny [14], które wpływają na wychwyt zwrotny tych substancji. Badania wykazały, że osoby ze stwierdzonym ADHD posiadają zwiększoną liczbę DAT [15, 16]. Metylofenidat działa również poprzez zwiększenie wyrzutu presynaptycznych zasobów dopaminy [17]. Wykazano zależność osobniczą w zakresie tego działania, która nie została do końca wytłumaczona [18].

Metylofenidat ma szeroki zakres działań niepożądanych. W niniejszym artykule zostały opisane tylko te, które mogą utrudniać lub ułatwiać szeroko pojęte działanie neurostymulacyjne. Zaliczają się do nich bóle głowy, bezsenność, osłabienie, nadciśnienie tętnicze, zawroty głowy, senność, agresja, niepokój, depresja, zwiększona wrażliwość na bodźce z otoczenia, urojenia, manie. Zagrożone działaniami niepożądanymi są osoby z grupy ryzyka chorób układu krążenia, u których może dojść do powikłań sercowo-naczyniowych. Ponadto, zażywanie metylofenidatu nie jest wskazane w ciąży – lek ten zalicza się do kategorii C klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży [12].

Rycina 1. Mechanizm działania metylofenidatu w synapsie



Metylofenidat w środowisku studenckim

Nawiązując do poprzedniego akapitu, warto jeszcze raz wspomnieć, że metylofenidat działa na OUN poprzez zmniejszenie wychwytu zwrotnego neurotransmiterów, co u osób chorych na ADHD wywołuje efekt terapeutyczny. U osób zdrowych nie jest zwiększona liczba transporterów DAT, zatem w fizjologicznych warunkach występuje u nich labilna równowaga pomiędzy stężeniami neurotransmiterów wydzielanych do szczeliny synaptycznej a ich wychwytem zwrotnym, w zależności od indywidualnej funkcji każdego z neuronów. Celem zdrowych osób stosujących metylofenidat jest szeroko pojęta neurostymulacja, zależy im więc na podniesieniu stężenia noradrenaliny i dopaminy w szczelinach synaptycznych. Jest to możliwe poprzez zmniejszony wychwyty zwrotne tych neurotransmiterów, będący konsekwencją zażycia tego leku. Teoretycznie efekt pobudzenia powinien być identyczny jak w przypadku pochodnych efedryny (w tym amfetaminy) [19]. Badania jednoznacznie wskazują, że pojedyncza dawka metylofenidatu wpływa pozytywnie na proces zapamiętywania, jak również powoduje wzrost motywacji oraz zainteresowania samą nauką [20]. Poza jednoznaczną poprawą kojarzenia, metylofenidat cechuje również wysoka dostępność w porównaniu z pochodnymi efedryny, co powoduje, że jest stosowany przez studentów chcących poprawić swoje ogólne funkcjonowanie na uczelni.

Kompleksowość tak zwanego „życia studenckiego” powoduje, że wachlarz zastosowań metylofenidatu jest dość szeroki i obejmuje zażywanie tego leku w celach stricte naukowych, jak również tych związanych z rekreacją. Podstawowa motywacja większości badanych studentów to poprawa koncentracji w celu ułatwienia sobie procesu przyswajania wiedzy. Bezpośrednim powodem rozpoczęcia farmakologicznej neurostymulacji jest subiektywna ocena wymagań stawianych wobec osoby studiującej, które według wielu studentów określane są jako zbyt wysoko postawione [2]. Prowadzi to do znacznego zwiększenia proporcji pomiędzy nauką a odpoczynkiem na korzyść czasu poświęconego nauce. Potrzeba zachowania wysokiego poziomu koncentracji pozwalającego zapamiętywać i kojarzyć pewne fakty przez dłuższy czas, jest impulsem do podjęcia decyzji o zażyciu metylofenidatu. Najczęściej jest on przyjmowany przez studentów sezonowo (kilka razy do roku) i jest to bezpośrednio związane z okresem sesji egzaminacyjnej i terminami oddawania prac semestralnych. Badania prowadzone w grupie studentów Uniwersytetu Johanna Gutenberga w Moguncji jednoznacznie wskazują, że studenci często przyjmują ten farmaceutyk na kilka dni przed egzaminem, co pozwala im na wielogodzinną naukę oraz redukcję liczby przerw. W innych przypadkach studenci wykorzystują fakt, że metylofenidat ogranicza zapotrzebowanie na sen i zażywają go przed całonocną nauką, często na noc przed egzaminem. Nieodosobnionym przypadkiem jest zażywanie opisywanego neurostymulantu w celu zastąpienia czasu poświęconego na naukę czasem spędzonym

na rozrywce [21]. Po zażyciu farmaceutyku poziom koncentracji wzrasta, osoba ucząca się ma mniejsze tendencje do jej chwilowej utraty, co sprawia, że proces przyswajania wiedzy jest bardziej efektywny i zajmuje mniej czasu. Studia na dwóch kierunkach, łączenie ze sobą obowiązków akademickich z pracą zarobkową czy kariera artystyczna kolidująca z zajęciami na uczelni są innymi powodami do przyjmowania metylofenidatu.

Zażywanie tego leku nie wiąże się wyłącznie z nauką – jest on także przyjmowany w celach rekreacyjnych – by poprawić sobie nastrój oraz swoje zdolności poznawcze, przy czym często jest wówczas łączony z alkoholem [2]. Poza tym badania naukowe przedstawiają nam metylofenidat jako poprawiający kontakt ze społeczeństwem poprzez zmianę postrzegania innych osób jako bardziej godnych zaufania oraz wpływają na zmniejszenie senności i wzrost aktywności ruchowej [22, 23].

W środowisku studentów wiedza na temat „sprytnych leków” pozwalających w szybszy sposób przygotować się do egzaminu szerzy się błyskawicznie, a osoby studiujące często wymieniają się między sobą informacjami na temat potencjalnych działań niepożądanych i efektów przyjmowania neurostymulantów.

Na tej podstawie opracowano badanie przeprowadzone na Uniwersytecie Johanna Gutenberga, w którym bezpośrednio pytano studentów o ich subiektywne odczucia dotyczące metylofenidatu. Wszystkie osoby odpowiadały, że metylofenidat poprawiał ich koncentrację i zdolność do zapamiętywania. Badani przyznawali także, że zażywali ten farmaceutyk w momencie, gdy musieli zapamiętać duży zakres materiału w ograniczonym czasie. Wzrost koncentracji i brak wrażliwości na jakiegokolwiek czynniki rozpraszające były typowymi subiektywnymi opiniami dotyczącymi stosowania tego neurostymulantu [3]. Badanie było przeprowadzone w formie wywiadu, aby zasymulować wymianę informacji pomiędzy studentami. Na jego podstawie można wyciągnąć wnioski, że podobnymi opiniami uczniowie uniwersytetów dzielą się między sobą, co przyczynia się do wzrostu przypadków zastosowania metylofenidatu wbrew zaleceniom.

Mimo pozytywnych opinii krążących w środowiskach akademickich realna sytuacja nie jest tak korzystna, jak wynika ze zdania przyjmujących lek. Faktem jest, że ponad połowa badanych potwierdza poprawienie swoich możliwości przyswajania informacji, jednak nie ma to znacznego odzwierciedlenia w wymiernych wartościach, czyli ocenach [2, 6, 21]. Tłumaczy się to poświęcaniem po zażyciu neurostymulantu mniejszej ilości czasu na naukę danej partii materiału. Student wiedząc, że istnieją „sprytnie tabletki”, może rozpocząć naukę w późniejszym terminie lub uczyć się mniej. Dodatkowo należy wspomnieć, że dla niektórych przyjęcie tabletki oddziałuje tylko i wyłącznie na motywację, co może mieć podłoże psychogenne. Wzrost motywacji będący bezpośrednim efektem działania metylofenidatu jest jedynie hipotezą, ze względu na brak wystarczających dowodów oraz ograniczoną liczbę długoterminowych badań [21, 24].

Udowodnionym jest również fakt poprawy „osiągów umysłu” przez ten farmaceutyk, szczególnie tych związanych z zapamiętywaniem. Wskazuje to na wyjątkową przydatność zastosowania metylofenidatu podczas nauki prostych zagadnień wymagających jedynie zaangażowania pamięci. Jednakże nie odnotowuje się jego skuteczności w sytuacjach, gdy opanowanie materiału jest uzależnione od kojarzenia faktów lub wymaga zrozumienia pewnych dodatkowych okoliczności [6, 21]. Warto także zauważyć, że skuteczne działanie substancji odnotowano wówczas, gdy osoba próbująca opanować dany zakres materiału miała z nim styczność po raz pierwszy. Metylofenidat osłabiał zdolność do zapamiętania tej samej partii materiału w przypadku jej powtarzania. Ponadto osoby narażone na deprivację snu po zażyciu wspomnianego neurostymulantu wykazują nieznaczną poprawę koncentracji, a opisywane przez nie znaczne pobudzenie jest jedynie subiektywnym odczuciem [2, 25].

Znajomość pozytywnych skutków działania metylofenidatu jest ogólnie dostrzegana w środowiskach studenckich, ale już świadomość jego działań niepożądanych jest zaskakująco niską [2]. Szczególnie dotyczy to skutków oddziaływania na stan psychiczny, dodatkowo związany z długotrwałym stosowaniem specyfiku. Należy wziąć pod uwagę, że osoby stosujące ten neurostymulant, niejako na własną rękę, otrzymując go z nielegalnych źródeł lub od znajomych, narażają się na nieprzewidziane i fatalne w skutkach działania uboczne. Wśród nich można wymienić wszystkie te związane ze zmniejszeniem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, co prowadzi do wzrostu ich stężenia w szczelinach synaptycznych neuronów całego organizmu. Jednakże poważniejszymi w skutkach wydają się być psychogenne objawy niepożądane, których pojawienie się jest wyznacznikiem wystąpienia uzależnienia psychicznego. Subiektywne opinie zdrowych osób nadużywających metylofenidat jednoznacznie wskazują na depresję związaną z długotrwałym stosowaniem leku. Obniżenie nastroju w takiej sytuacji jest korygowane kolejną dawką leku, co prowadzi do jego nieprzerwanego, długotrwałego nadużywania.

Badania wykazują, że metylofenidat przyjmowany w cykliczny sposób może powodować zmiany neurochemiczne w jądrze półleżącym, co w badaniach przedklinicznych ujawniało zmiany behawioralne wskazujące na uzależnienie fizyczne. Brak dokładnych badań przeprowadzonych bezpośrednio na ludziach każe traktować to stwierdzenie jako prawdopodobną hipotezę. Zauważono jednak, że metylofenidat ma potencjał uzależniający, a to zjawisko występuje w szczególności, gdy zażywany jest w sposób ciągły, w zbyt dużych dawkach oraz gdy jest łączony z amfetaminą bądź innymi neurostymulantami [26].

Nadużywanie metylofenidatu polega również na przyjmowaniu go innymi drogami niż zalecona w rekomendacjach. W przypadku gdy celem jego zażycia jest wzmocnienie koncentracji, stosuje się go doustnie w postaci tabletek. W epizodach rekreacyjnego zażywania farmaceutyku, gdy w pierwszej kolejności uzyskanym efektem ma być odurzenie,

a nie zmniejszenie senności, najpopularniejszą drogą stosowania są drogi donosowa lub dożylna. Wykorzystanie alternatywnej metody przyjęcia powoduje bezpośrednie przejście substancji do krwioobiegu, dzięki temu można łatwiej uzyskać wzrost jej stężenia, które przekracza dawkę terapeutyczną (poprawiającą zdolności poznawcze). Objawy zatrucia metylofenidatem są podobne do tych wywołanych przedawkowaniem amfetaminy.

Metylofenidat jest nie tylko coraz bardziej popularny, lecz staje się coraz bardziej powszechny w zbiorowej świadomości społeczeństw, o czym może świadczyć rosnąca liczba chorych na ADHD w wielu krajach. O istnieniu środków farmakologicznych wspomagających naukę słyszało od 15% do 35% procent osób studiujących na uczelniach [27], a już co 10. student miał okazję zażywać neurostymulanty podczas nauki na uniwersytecie [2]. Warto jednak zauważyć, że informacje te mogą być niekompletne lub zafałszowane. Analiza badań z Uniwersytetu w Moguncji ukazuje, że osoby zażywające środki prokognitywne nie zawsze się do tego faktu przyznają. Na 36 000 uczniów tamtejszego uniwersytetu w badaniu wzięło udział tylko 30.

Wartym uwagi jest również obieg neurostymulantów w środowiskach akademickich. Dystrybuują je zazwyczaj osoby ze zdiagnozowanym ADHD, regularnie otrzymujące od lekarzy recepty pozwalające na zakup środków mających na celu kontrolę objawów choroby. Odnotowano stosunkowo dużą liczbę przypadków osób cierpiących na ADHD, które nie stosują swoich leków według zaleceń rozprowadzając je pośród znajomych. Badania pokazują, że około co trzeci student ze zdiagnozowanym deficytem uwagi stosuje leki przepisane przez lekarza wyłącznie do poprawy zdolności poznawczych lub w celach rekreacyjnych. Ponadto statystyki wskazują, że od 10% do 15% studentów oddaje lub odsprzedaje neurostymulanty swoim znajomym [2]. Źródłem otrzymywania metylofenidatu jest również tak zwany „czarny rynek”, lecz często farmaceutyk ten występuje w formie znacznie odbiegającej od tej dostępnej w aptekach, na przykład w formie proszku o składzie niemożliwym do zidentyfikowania przez kupującego. W Polsce dostęp do wspomnianego leku jest utrudniony ze względu na ścisłe ograniczenia w jego przepisywaniu przez lekarzy, niemniej jednak istnieje możliwość uzyskania go z nielegalnych źródeł. Jedną z nich jest zakup od sprzedawców ogłaszających swoją działalność w internecie. Co ciekawe, posiadanie i dystrybucja jego zamiennika – etylofenidatu – bez wskazań medycznych jest całkowicie legalne.

Mechanizm działania – modafinil

Modafinil jest lekiem należącym do sympatykomimetyków działających ośrodkowo. Oddziałuje na prądkowie, ciało migdałowate i podwzgórze. Mechanizm jego działania, pomimo wielu badań, pozostaje niejasny.

Działanie terapeutyczne łączy się ze stymulacją receptorów alfa-1 adrenergicznych, a także hamowaniem wychwytu zwrotnego dopaminy [28]. Lek ten podnosi stężenie histaminy w podwzgórzu, co sugeruje, że działa inaczej niż klasyczne amfetaminopodobne stymulatory [29]. Przyjmowany jest doustnie w formie tabletek lub kapsulek.

Biodostępność modafinilu jest większa niż 80%, a największe stężenie we krwi osiąga po 2–3 godzinach. Okres półtrwania leku wynosi 10–12 godzin i zależy od aktywności enzymów wątrobowych. W wątrobie indukuje izoenzymy cytochromu P450: CYP1A2, CYP3A4, CYP2B6, a hamuje: CYP2C9, CYP2C19. Metabolizowany jest do nieaktywnego metabolitu (kwasu modafinilowego) i wydalany przez nerki. Eliminacja aktywnej formy metabolitu waha się od 0% do nawet 18,7% i zależy od wielu czynników [30, 31].

Modafinil, jak każdy lek, może powodować wystąpienie wielu niespecyficznych działań niepożądanych. Należy podkreślić, że występują stosunkowo rzadko i nie są klinicznie istotne. Wśród nich można wymienić: ból głowy, senność, niepokój i nerwowość oraz problemy ze snem. Rzadkimi powikłaniami zażycia modafinilu mogą być letalne reakcje alergiczne: zespół Lyella, zespół Stevensa-Johnsona czy zespół DRESS, lecz ich wystąpienie zależy od wielu czynników i nie należy ich rozpatrywać jako bezpośrednich konsekwencji zażywania. Stosowanie tego leku, podobnie jak metylofenidatu jest przeciwwskazane u kobiet w ciąży – Modafinil został zakwalifikowany do kategorii C klasyfikacji FDA leków stosowanych w ciąży [32].

Modafinil jako alternatywa dla klasycznych neurostymulantów

Modafinil jest lekiem, który nie dorównuje popularnością wcześniej opisywanemu metylofenidatowi. Stosuje się go w celach terapeutycznych do leczenia senności związanej z narkolepsją. Znalazł również alternatywne zastosowanie, niekoniecznie odpowiadające zaleceniom, jako neurostymulant. Wykorzystuje się go do leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi [33]. Poza tym, rozpatruje się jego pozytywną rolę w innych przypadkach dysfunkcji organizmu, takich jak zmęczenie wynikające z choroby, deficyty pamięci związane z podeszłym wiekiem, ospałość poznieczuleniową czy *jet-lag* [1]. Lek ten jest również stosowany w środowisku studenckim, jak wcześniej wspomniano, nie udało mu się uzyskać podobnej popularności co metylofenidatowi, niemniej większy odsetek osób mających okazję zastosować modafinil sugerował, że lepiej spełnia ich oczekiwania [2].

Profil farmakologiczny modafinilu jest odmienny niż klasycznych neurostymulantów, takich jak amfetamina czy metylofenidat, co sprawia że działania niepożądane objawiają się o wiele bardziej subtelnie lub mogą w ogóle nie występować [1]. Z pozoru modafinil wydaje się idealnym środkiem poprawiającym zdolności poznawcze, jednak może być błędnie stosowany przez osoby zdrowe, chcące ograniczyć swoją senność.

Mechanizm warunkujący neurostymulację u osoby zażywającej modafinil jest wyjątkowo złożony. Farmaceutyk oddziałuje na wiele receptorów znajdujących się w różnych obszarach mózgowia. Wśród jego działań należy wymienić zmniejszenie aktywności przekąźnictwa GABA-ergicznego, poza tym wpływa także na zwiększenie uwalniania serotoniny z obszarów kory mózgu, a także oddziałuje na przednią część podwzgórza [1]. Pokładane w tym leku nadzieje, związane z brakiem pobudzenia układu nagrody, nie zostały spełnione. U ludzi lek zwiększa stężenie dopaminy w jądrze półleżącym [33], a co więcej w badaniach przedklinicznych wykazano, że myszy pozbawione transporterów dopaminy (DAT) nie są wrażliwe na pobudzające działanie modafinilu.

Korzyści zażywania modafinilu są jednoznaczne, co sprawia, że może być bardzo skuteczną alternatywą dla metylofenidatu, w szczególności dla osób chcących szybciej przyswoić wiedzę. Już pierwsze badania kliniczne potwierdzają zdolność tego farmaceutyku do wydłużenia okresu czuwania, a także wyraźnej poprawy koncentracji w przypadku znacznego niewyspania. Subiektywne opinie zdrowych osób przebadanych pod kątem poprawy osiągnięć intelektualnych jednoznacznie opisują, że w porównaniu do placebo po modafinilu czują się pobudzone i skoncentrowane [34].

We wcześniej przytaczanych badaniach, prowadzonych przez naukowców z uniwersytetu w Cambridge, położono nacisk na efektywność modafinilu jako neurostymulantu poprawiającego pamięć i zdolność kojarzenia faktów. Wyniki jednoznacznie pokazują, że osoby stosujące pojedynczą dawkę farmaceutyku lepiej sobie radzą z zapamiętywaniem. Wzbudza zainteresowanie fakt, że w zadaniach opierających się na kojarzeniu i przewidywaniu modafinil wywierał pozytywny efekt, co świadczy o jego przewadze względem metylofenidatu, który wpływał korzystnie jedynie na zapamiętywanie. W przypadku stosowania modafinilu nie zachodzi tak zwany *trade-off*, czyli wywołanie pozytywnego działania na jeden element percepcji kosztem innego. Mimo podobnych skutków modafinil wyróżnia się spośród pozostałych neurostymulantów swoim profilem działania, co można zaobserwować dopiero w skomplikowanych badaniach psychologicznych. Ten fakt można wykorzystać w leczeniu ADHD, gdyż modafinil obniża aktywność pewnych obszarów kory czołowej, co wpływa na spowolnienie niektórych reakcji, w szczególności pobudliwości psychoruchowej [34]. Warto również zaznaczyć, że w przeciwieństwie do metylofenidatu i innych pochodnych efedryny nie wpływa on anksjogenicznie. Duże dawki modafinilu nie powodują zaburzeń zdolności poznawczych, jak w przypadku kokainy, co oznacza bezcelowość stosowania go rekreacyjnie.

Działania niepożądane modafinilu związane są raczej nie z jego mechanizmem działania, lecz ogólnoustrojowymi skutkami jego zastosowania. Sen jest bardzo istotnym elementem fizjologicznego funkcjonowania organizmu. Jego ograniczenie powoduje rozregulowanie wielu elementów odpowiedzialnych za homeostazę, przy czym

najważniejszym z nich jest układ immunologiczny. Długotrwałe ograniczenie snu osłabia odporność organizmu, co może wpływać na zwiększone ryzyko zakażeń i infekcji ściśle związane z nierozważnym stosowaniem modafinilu [1].

Najistotniejszym działaniem niepożądanym z punktu widzenia osób stosujących go podobnie jak metylofenidat jest wcześniej opisane zwiększenie stężenia dopaminy w jądrze półleżącym, co może prowadzić do uzależnienia. Z tego powodu ten, wydawałoby się idealny, lek nie może być długotrwałe stosowany jako środek „dopingujący” mózg.

Porównując modafinil z metylofenidatem nasuwa się jeden wniosek. Modafinil jest skuteczniejszym neurostymulantem w przypadku, gdy jego stosowanie wiąże się z ograniczeniem snu, na przykład nocną nauką. Jego działanie pobudzające jest związane z kortykoliberyną, a efekt pobudzenia jest nie tylko subiektywny, jak w przypadku metylofenidatu, lecz także potwierdzony badaniami [1].

Etyczne i socjologiczne aspekty stosowania neurostymulantów

Liczne badania wykazały wpływ neurostymulantów na różne aspekty pamięci, motywacje i na polepszenie ogólnego stanu samopoczucia. Wciąż jednak brak długoterminowych badań, które pozwoliłyby dokładnie określić wpływ leków stymulujących OUN na konkretne aspekty procesu nauki, jak również ewentualne niepożądane działania psychiczne i fizjologiczne. Dotychczas nie udowodniono, że działanie neurostymulantów przewyższa tradycyjne sposoby usprawnienia procesu nauki. Pojawia się również pytanie, jak użycie tych leków na szeroką skalę wpłynie na społeczeństwo i czy takie działanie byłoby etyczne.

Z przedstawionych wcześniej badań wynika, że wiodącą grupą, która korzysta z różnego rodzaju wspomagaczy przy nauce, są studenci. W sytuacji, gdy leki miałyby u osoby je stosującej znacznie zwiększyć zdolności umysłu, mogłoby to prowadzić do dużych nierówności społecznych. Ci, którzy mogliby sobie pozwolić na zakup medykamentów, stawaliby na lepszej pozycji od osób w gorszej sytuacji finansowej. Należy jednak spojrzeć na ten aspekt z innej strony – użycie neurostymulantów w pewnych grupach mogłoby przynieść znaczne korzyści dla ogółu. Przykładem mogą być lekarze lub naukowcy. Lekarze zażywający leki wspomagające mogliby pomóc większej liczbie pacjentów, z możliwym lepszym skutkiem. Miałoby to znaczenie szczególnie w rejonach świata, gdzie występują deficyty w liczbie personelu medycznego. Drugą potencjalną grupą są naukowcy. W sytuacji, gdy neurostymulanty miałyby przyspieszyć rozwój badań nad leczeniem nieuleczalnych chorób, ich stosowanie byłoby akceptowalne. Pierwszorzędnym celem medycyny jest dobro pacjenta, więc tworzenie ewentualnych nierówności wśród współpracowników powinno w tym wypadku zejść na drugi plan.

Problemem wydaje się również postrzeganie leków stymulujących OUN przez społeczeństwo. Tradycyjną rolą farmaceutyków jest leczenie choroby lub powrót organizmu

do stanu równowagi. Neurostymulanty nie wpisują się w tę definicję, jako że z zasady mają polepszyć funkcje poznawcze mózgu. Stwarzają za to realne zagrożenia związane z efektami ubocznymi u osób z grup ryzyka. Dla przykładu, pacjenci z grup ryzyka chorób układu krążenia nie powinni stosować metylofenidatu, gdyż wykazuje on działanie kardiotoksyczne. Poważnym problemem jest również wpływ na układ nagrody. W zależności od predyspozycji psychologicznych i genetycznych leki te mogą prowadzić do poważnych uzależnień i zamiast pomagać – szkodzić. Kolejny problem stanowi stosunek społeczeństwa do tych farmaceutyków. Mogą bowiem wzbudzać podobne odczucia, jakie wywoływała chirurgia plastyczna w początkowym stadium jej rozwoju. Postrzegana jako irracjonalna pogoń za zachciankami pacjenta, teraz jest powszechnie akceptowanym środkiem do osiągnięcia dobrego samopoczucia związanego z własnym wyglądem. Taka ewolucja postrzegania może również czekać neurostymulanty, z czasem mogą się okazać niezbędną i normalną drogą w rozwoju zdolności umysłowych człowieka i samej nauki.

Niewątpliwie neurostymulanty stwarzają wiele problemów zarówno moralnych, jak i natury socjologicznej. W przypadku przeprowadzenia długoterminowych badań, które miałyby potwierdzić ich pozytywny wpływ na wyniki w nauce, należałoby rozważyć uregulowanie ich statusu prawnego, by zapobiec części z wyżej wymienionych problemów. Ważną rolę odgrywałyby także edukacja użytkowników co do potencjalnych zalet i wad. Idealną grupą prototypową wydają się studenci kierunków medycznych i lekarze, mają bowiem wiedzę na temat potencjalnych zagrożeń. Również z punktu widzenia etycznego polepszenie ich potencjału umysłowego miałoby dobry wpływ na ogół społeczeństwa.

Z drugiej strony szkodliwym skutkiem wprowadzanie neurostymulantów do powszechnego obiegu może okazać się zwiększona liczba uzależnień. Mogące przybierać nie tylko formę uzależnienia fizycznego od preparatu, ale również psychicznego – od korzyści zapewnionych przez zwiększenie zdolności umysłowych. Same liczne przeciwwskazania i efekty uboczne działania leków mogą prowadzić do marginalizacji jednostek ze społeczeństwa. Nie można niestety określić wszystkich pozytywnych i negatywnych skutków stosowania neurostymulantów bez dużych badań, a długotrwałe skutki społeczne mogą być dopiero zaobserwowane po wprowadzaniu preparatów do szerokiego zastosowania. Jak zostało napisane wcześniej, niezbędne jest przeprowadzenie długoterminowych badań, aby było możliwe wdrożenie w życie powyższych założeń i rozważenie potencjalnego bilansu zysków i strat [6].

Podsumowanie

Neurostymulacja jest nieodłącznym elementem funkcjonowania zdrowej osoby w życiu zawodowym lub akademickim, a najbardziej oczywistym przykładem neurostymulantu jest kofeina dostępna w kawie. Środki farmakologiczne, takie jak modafinil

i metylofenidat, cieszą się rosnącą popularnością w środowiskach uczelnianych, ponadto w świadomości społecznej stają się bardziej neurostymulantem niż amfetaminopodobnym narkotykiem. Bilansując korzyści i działania niepożądane będące konsekwencją ich przyjmowania, można stwierdzić, że mogą one w niedalekiej przyszłości stać się przydatnym narzędziem pomagającym poprawić koncentrację i zredukować senność, co może się okazać użyteczne nie tylko dla studentów, ale i dla osób, które pracują w warunkach stresujących lub mają niedobory snu.

Dodatkowo modafinil wydaje się bardziej korzystną alternatywą dla metylofenidatu, ze względu na odrębny mechanizm działania, częściowo odbiegający od tego, na którym opierają się klasyczne neurostymulanty [34]. Konsekwencją tego jest efektywniejsze działanie pobudzające w określonych sytuacjach oraz minimalny zakres działań niepożądanych. Przyczyną małej popularności leku jest jego wysoka cena, co zmusza do sięgania po niego z nielegalnych źródeł.

Mając na uwadze wszelkie skutki uboczne stosowania modafinilu i metylofenidatu, można wyciągnąć wnioski, że stosując je zgodnie z rekomendacjami lub gdy takowych brak – z rozsądkiem, można zredukować ryzyko wystąpienia działań niepożądanych i ograniczyć możliwość uzależnienia się od neurostymulantów.

Bibliografia

1. Dongsoo K., *Practical Use and Risk of Modafinil, a Novel Waking Drug*, Environ. Health Toxicol. 2012; 27: e2012007.
2. Maier L.J., Liechti M.E., Herzig F., Schaub M.P., *To Dope or Not to Dope: Neuroenhancement with Prescription Drugs and Drugs of Abuse among Swiss University Student*, PLoS ONE 2013; 8(11): e77967.
3. Morris K., *Experts urge smart thinking on cognitive enhancers*, Lancet Neurol. 2008; 7: 476–477.
4. Schöne-Seifert B, Talbot D., *(Neuro-)enhancement*. [W:]: Helmchen H., Sartorius N. (red.), *Textbook of Psychiatry*, Springer, New York 2009.
5. www.ccnmtl.columbia.edu/projects/neuroethics/module3/foundationtext/index.html [data dostępu 20.04.2014].
6. Beyer Ch., Staunton C., Moodley K., *The implications of Methylphenidate use by healthy medical students and doctors in South Africa*, BMC Medical Ethics 2014; 15: 20.
7. www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf [data dostępu 20.04.2014].
8. www.urpl.gov.pl/system/drugs/mrp/charakterystyka/2012-02-06_modafinil_teva_ch.pdf [data dostępu 20.04.2014].

9. Srinivas N., Quinn D., Hubbard J., Midha K., *Stereoselective disposition of methylphenidate in children with attention deficit disorder*, J. Pharmacol. Exp. Ther. 1987; 241: 300–306.
10. Sheppard H., Tsein W., Rodegker W., Plummer A., *Distribution and elimination of methylphenidate-C14*, Toxicol. Appl. Pharmacol. 1960; 2: 353–362.
11. Srinivas N., Hubbard J., Korchinski E., Midha K., *Enantioselective pharmacokinetics of d,l-threo-methylphenidate in humans*, Pharm. Res. 1993; 10: 14–21.
12. Indeks Leków MP.PL, www.indeks.mp.pl/leki/desc.php?id=1821 [data dostępu 20.04.2014]
13. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. i wsp., *Therapeutic doses of oral methylphenidate significantly increase extracellular dopamine in the human brain*, J. Neurosci. 2001; 21(2): RC121.
14. Solanto M.V., *Neuropsychopharmacological mechanisms of stimulant drug action in attention-deficit hyperactivity disorder: a review and integration*, Behav. Brain Res. 1998; 94: 127–152.
15. Dougherty D.D., Bonab A.A., Spencer T.J., Rauch S.L., Madras B.K., Fischman A.J., *Dopamine transporter density in patients with attention deficit hyperactivity disorder*, Lancet 1999; 354: 2132–2133.
16. Krause K., Dresel S.H., Krause J., Kung H.F., Tatsch K., *Increased striatal dopamine transporter in adult patients with attention deficit hyperactivity disorder: effects of methylphenidate as measured by single photon emission computed tomography*, Neurosci. Lett. 2000; 285: 107–110.
17. Scahill L., Carroll D., Burke K., *Methylphenidate: Mechanism of Action and Clinical Update*, J. Child Adolesc. Psychiatr. Nurs. 2004; 17 (2): 85–86.
18. Volkow N.D., Wang G.J., Fowler J.S. i wsp., *Relationship between blockade of dopamine transporters by oral methylphenidate and the increases in extracellular dopamine: therapeutic implications*, Synapse 2002; 43: 181–187.
19. Arnold L.E., *Methylphenidate vs. amphetamine: Comparative review*, J. Attention Disord. 2000; 3 (4): 200–211.
20. Schermer M., Bolt I., Jongh R. De, *The future of psychopharmacological enhancements: expectations and policies*, Neuroethics 2009, 2: 75–87.
21. Hildt E., Lieb K., Franke A.G., *Life context of pharmacological academic performance enhancement among university students – a qualitative approach*, BMC Medical Ethics 2014; 15: 23.
22. Kratz O., Diruf M.S., Studer P. i wsp., *Effects of methylphenidate on motor system excitability in a response inhibition task*, Behavioral and Brain Functions 2009; 5: 12.

23. Linssen A.M., Vuurman E.F., Sambeth A., Riedel W. J., *Methylphenidate produces selective enhancement of declarative memory consolidation in healthy volunteers*, *Psychopharmacol.* 2012; 221 (4): 611–619.
24. Larriviere D., Williams M.A., Rizzo M. i wsp., *Responding to requests from adult patients for neuroenhancements: guidance of the Ethics, Law and Humanities Committee*, *Neurol.* 2009; 73: 1406–1412.
25. Brown N., *Hope against hype – accountability in bio pasts, presents and futures*, *Sci Stud* 2003, 16: 3–21.
26. Calipari E.S., Jones S.R., *Sensitized nucleus accumbens dopamine terminal responses to methylphenidate and dopamine transporter releasers after intermittent-access self-administration*, *Neuropharmacol.* 2014; 82: 1–10.
27. Smith M.E., Farah M.J., *Are Prescription Stimulants “Smart Pills”? The Epidemiology and Cognitive Neuroscience of Prescription Stimulant Use by Normal Healthy Individuals*, *Psychol. Bull.* 2011; 137 (5): 717–741.
28. Mignot E., Nishino S., Guilleminault C., Dement W. C., *Modafinil Binds to the Dopamine Uptake Carrier Site with Low Affinity*, *Sleep* 1994; 17 (5): 436–437.
29. Engber T.M., Koury E.J., Dennis S.A., Miller M.S., Contreras P.C., Bhat R.V., *Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil*, *Neurosci. Lett.* 1998; 241 (2–3): 95–98.
30. Gilman A., Goodman L.S., Hardman J.G., Limbird L.E., *Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics*, McGraw-Hill, New York 2001.
31. Rammohan K.W., Rosenberg J.H., Lynn D.J., Blumenfeld A.M., Pollak C.P., Nagaraja H.N. *Efficacy and safety of modafinil (Provigil) for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a two centre phase 2 study*, *J. Neurol. Neurosurg. Psych.* 2002; 72 (2): 179–183.
32. Repantis D., Schlatmann P., Laisney O., Huerser I., *Modafinil and methylphenidate for neuroenhancement in healthy individuals: A systematic review*, *Pharmacol. Res.* 2010; 62 (3): 187–206.
33. Volkow N.D., Fowler J.S., Logan J. i wsp., *Effects of modafinil on dopamine and dopamine transporters in the male human brain: clinical implications*, *JAMA* 2009; 301 (11): 1148–1154.
34. Turner D.C., Robbins T.W., Clark L., Aron A.R., Dowson J., Sahakian B.J., *Cognitive enhancing effects of modafinil in healthy volunteers*, *Psychopharmacol. (Berl)* 2003; 165 (3): 260–269.

Współczesne kierunki działań prozdrowotnych, red. A. Wolska-Adamczyk, WSiLiZ, Warszawa 2015.