Kognitivni doping - (ne)farmakološke mogućnosti povećanja kognitivnih funkcija

Gazdek, Doroteja

Master's thesis / Diplomski rad

2018

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:897997

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-29**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Doroteja Gazdek

„Kognitivni doping“ – (ne)farmakološke mogućnosti povećanja kognitivnih funkcija

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2018.

Ovaj diplomski rad je prijavljen na kolegiju Farmakologija Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za farmakologiju pod stručnim vodstvom izv. prof. dr. sc. Lidije Bach-Rojecky.

Zahvaljujem svojoj mentorici prof. dr. sc. Lidiji Bach-Rojecky na stručnom vodstvu, pomoći i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.

Veliku zahvalu dugujem i svojim prijateljima i obitelji koji su bili uz mene sve ove godine i uz koje je moje studiranje bilo neizmjerno lakše.

Najveću zahvalnost iskazujem svojim roditeljima i svojoj sestri Jani koji su bili moj najčvršći oslonac, pružali mi bezuvjetnu podršku i nikada nisu prestali vjerovati u moje sposobnosti i vrijednosti. Bez vas ništa od ovog ne bi bilo ostvarivo. Hvala!

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. OBRAZLOŽENJE TEME 3

3. MATERIJALI I METODE 4

4. REZULTATI I RASPRAVA 5

4.1. Farmakološke mjere „kognitivnog pojačavanja“ 5

4.1.1. Kofein 5

4.1.2. Ginkgo biloba 7

4.1.3. Amfetamini (AMPH) 8

4.1.4. Metilfenidat (MPH) 10

4.1.5. Modafinil 12

4.2. Učinkovitost farmakološkog „kognitivnog pojačavanja“ 15

4.3. Nefarmakološko „kognitivno pojačavanje“ 18

4.3.1. Kompjuterski trening 18

4.3.2. Tjelovježba 18

4.3.3. Spavanje (san) 19

4.4. Prevalencija (zlo)upotrebe psihoaktivnih tvari u svrhu „kognitivnog pojačavanja“ 20

4.5. Percepcija javnosti i utjecaj medija 23

4.6. Etička pitanja 25

5. ZAKLJUČAK 28

6. LITERATURA 29

7. SAŽETAK/SUMMARY 33

Temeljna dokumentacijska kartica/Basic documentation card

1. UVOD

„Kognitivno pojačavanje“ (eng. *cognitive enhancement*, CE) definira se kao upotreba lijekova i/ili drugih sredstava s ciljem poboljšavanja kognitivnih funkcija, ponajprije pamćenja, pozornosti, kreativnosti i inteligencije (u vidu sposobnosti rješavanja problema) zdravih osoba (Frati i sur., 2015).

Želja za „samopoboljšanjem“ u koju spada i želja za intelektualnim napretkom stara je koliko i ljudska povijest. Upotreba tvari u tu svrhu počela je već u antičko doba kada su ljudi koristili halucinogene jer su vjerovali da će im njihova upotreba omogućiti bolju komunikaciju s bogovima, a nastavila se konzumiranjem kofeina koji je postao i do danas ostao najšire korišten psihostimulans u svijetu (Frati i sur., 2015). U novije vrijeme, upotreba se proširila i na tzv. „pametne lijekove“ ili „kognitivne pojačivače“. Primjena tvari s psihoaktivnim učinkom naziva se farmakološkim „kognitivnim pojačavanjem“ (eng. *pharmacological CE*, PCE), a u tu svrhu najčešće se koriste širokodostupni bezreceptni (eng. over-the-counter, OTC) pripravci koji sadrže kofein i biljnu drogu Ginkgo biloba, ali i ilegalno nabavljeni lijekovi poput metilfenidata, amfetamina i modafinila, koje liječnici specijalisti propisuju na recept u svrhu liječenja određenih bolesti. S druge strane postoje i nefarmakološke mjere kojima se postiže poboljšavanje kognitivnih sposobnosti (eng. *non-pharmacological CE*, NPCE), a uključuju spavanje, tjelovježbu, meditaciju i dr.

Prevalencija PCE kreće se u širokom rasponu od 1 do 20% ovisno o studiji (Franke i sur., 2014a). Faktor koji značajno utječe na ishod takvih studija je populacija među kojom se ona provodi. Pokazalo se da je PCE najrašireniji među skupinama ljudi koje mogu najviše profitirati od poboljšanja kognitivnih funkcija poput studenata kojima je potreban fokus i koncentracija za učenje ili ljudi koji zbog profesionalnih razloga imaju potrebu za dugim periodima budnosti i pozornosti (kirurzi, vojnici, piloti). Primjerice, jedno istraživanje među američkim studentima procjenilo je da je 7% njih koristilo receptne stimulanse u svrhu CE, a na pojedinim kampusima postotak se pokazao i puno višim (25%) (Greely i sur., 2008).

Iako studije pokazuju da je učinak NPCE usporediv s učinkom PCE, javnost ima potpuno različit pogled na te dvije metode. Na nefarmakološke mjere uopće se ne gleda kao na nešto što može poboljšati kognitivne funkcije dok se farmakološke metode smatraju vrlo učinkovitima, ali također i moralno neprihvatljivima, opasnima i neprirodnima (Caviola i Faber, 2015). Oblikovanju ovakvih stavova doprinose i mediji koji su se unazad desetak godina intenzivnije počeli baviti ovom temom. U medijima se o „pametnim lijekovima“ kao o

široko zloupotrebljavanim (osobito među studentima), lako dostupnim i izuzetno učinkovitim, ali i opasnim tvarima koje imaju visok potencijal izazivanja ovisnosti. PCE je popularna tema kojom se intenzivno bavi i znanstvena zajednica. Znanstvenici upozoravaju da je učinkovitost PCE, suprotno popularnom mišljenju, umjerena, a ne velika i da uvelike ovisi o individualnim faktorima poput neurokemijskih promjena u mozgu, primjerice o funkciji određenih neurotransmiterskih putova. Najnovija znanstvena literatura ponajprije se bavi etičkim pitanjima vezanim uz primjenu „kognitivnih pojačivača“ iako većina autora navodi kako bi fokus, umjesto na debati o moralnosti upotrebe, trebao biti na istraživanjima učinkovitosti i sigurnosti primjene, ponajprije jer se radi o lijekovima koji imaju potencijal izazivanja ovisnosti, a koji se često koriste bez praćenja liječnika i čija je upotreba, u nekim slučajevim, dugoročna (Fond i sur., 2015).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

„Kognitivni doping“ postao je popularna tema unazad desetak godina otkad je prepoznato da različiti lijekovi s djelovanjem na središnji živčani sustav pozitivno utječu na kognitivne funkcije u zdravih ljudi. S obzirom na porast broja oboljelih od bolesti za čije se liječenje ti psihotropni lijekovi koriste, raste njihova dostupnost, ali i zlouporaba. „Crno tržište“ lijekova na kojem se trguje „kognitivnim pojačivačima“ raslo je najbrže na sveučilišnim kampusima. Zbog lake dostupnosti i zabluda javnosti o njihovoj visokoj učinkovitosti, uz istodobno postojanje rizika od razvoja ovisnosti i drugih neželjenih posljedica, kao i zbog mišljenja da se radi o varanju, smatra se da „pametni lijekovi“ predstavljaju rastuću prijetnju javnom zdravlju, ali i moralnim vrijednostima našeg društva.

Cilj ovog rada je dati pregled najčešće korištenih psihostimulansa u svrhu farmakološkog „kognitivnog dopinga“, s naglaskom na kofein, ekstrakt biljke Ginkgo biloba, te sintetske lijekove metilfenidat, modafinil i soli amfetamina.. Osim farmakološkog, ukratko će se opisati i učinci nefarmakoloških mjera poput kompjuterskog treninga, tjelovježbe i spavanja. Naglasak će se staviti na učinkovitost i prevalenciju (zlo)upotrebe “kognitivnih pojačivača“, percepciju koju javnost ima o ovoj temi te na utjecaj medija na formiranje javnog mišljenja o „kognitivnom dopingu“. Zaključno će se pisati o moralnoj debati vezanoj uz primjenu „kognitivnih pojačivača“ koja je aktualna tema, kako u znanstvenoj zajednici, tako i u javnosti te koliko je zabrinutost oko ovog pitanja opravdana.

3. MATERIJALI I METODE

Za potrebe ovog teorijskog diplomskog rada pregledavana je znanstvena i stručna literatura, relevantni udžbenici iz područja teme rada, različite mrežne stranice, kao i portali.

Pretraživane su bibliografske baze Pubmed i Scopus prema ključnim riječima i njihovim kombinacijama: *cognitive performance, neuroenhancement, brain, alertness, cognitive enhancement, smart drugs, amphetamines, modafinil, methylphenidat, caffeine, Ginkgo biloba, abuse, nonpharmacological cognitive enhancement*. Članci su pregledavani i kritički raspravljani u samom radu.

Pregledavane su mrežne stranice regulatornih agencija za lijekove, poput stranice Agencije za lijekove i medicinske proizvode RH te Europske agencije za lijekove. Budući da je jedan od ciljeva ovog rada bio prikazati utjecaj medija na primjenu kognitivnog dopinga, pregledavani su članci i informacije objavljene na portalima koje su u kontekstu rada kritički raspravljane.

4. REZULTATI I RASPRAVA

4.1. FARMAKOLOŠKE MJERE „ KOGNITIVNOG POJAČAVANJA“

Farmakološko „kognitivno pojačavanje“ odnosi se na primjenu bilo koje psihoaktivne tvari u zdravih ljudi s ciljem poboljšavanja kognitivnih sposobnosti poput pamćenja, koncentracije, budnosti i pozornosti. Ovaj fenomen poznat je i pod izrazima „*neuroenhancement*“ (eng.), „kozmetička neurologija“, „akademski doping“, „moždani doping“, ... (Franke i sur., 2014a). Tvari koje se uobičajeno koriste u svrhu PCE mogu se podijeliti u tri kategorije:

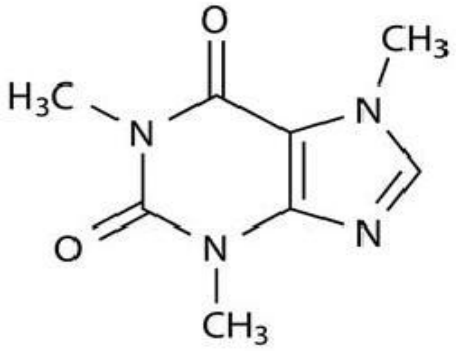
1) bezreceptni (OTC) pripravci: kava, kofeinske tablete, energetska pića, Ginkgo biloba

2) receptni lijekovi koji se propisuju u svrhu liječenja određenih bolesti i stanja, primjerice sindroma hiperaktivnosti s poremećajem pažnje (eng. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) ili narkolepsije, a zloupotrebljavaju u svrhu „kognitivnog pojačavanja“: amfetamini, metilfenidat, modafinil

3) ilegalne droge: „speed“, ecstasy (metilendioksi metamfetamin, MDMA), kristalni metamfetamin, ...

4.1.1. KOFEIN

Kofein (trimetilksantin) (Slika 1) je najšire i najduže korišten psihostimulans na svijetu, dostupan u različitim oblicima poput kave, čaja, kofeinskih napitaka, energetskih pića i kofeinskih tableta. Njegova primjena datira u drevna vremena i sastavni je dio brojnih kultura, a postojanje prvih kavana veže se uz Otomansko Carstvo početkom šesnaestog stoljeća (Franke i sur., 2014a). Svi navedeni oblici kofeina dostupni su u slobodnoj prodaji u prodavaonicama, izuzev kofeinskih tableta koje se mogu nabaviti samo u ljekarnama u OTC režimu izdavanja. Primjer takvog pripravka su Coffeinum® tablete dostupne na njemačkom tržištu; jedini su lijek registriran u Njemačkoj s indikacijom povećanja budnosti kod kratkotrajnog umora, a da sadrže kofein (Franke i sur., 2014a). Doza kofeina po tableti iznosi 200 mg, a najveća dopuštena dnevna doza je 400 mg.



Slika 1. Struktura kofeina (preuzeto i prilagođeno prema: https://www.teentreatmentcenter.com/caffeine-addiction/)

U Republici Hrvatskoj na tržištu ne postoji lijek koji bi sadržavao samo kofein i bio indiciran isključivo za smanjenje umora. Kofein se u tabletama može naći samo u kombinaciji s analgeticima i antipireticima pri čemu je indiciran za smanjenje boli, a njegova doza ne prelazi 75 mg po tableti (www.halmed.hr). Centraliziranim postupkom odobren je i lijek pod trgovačkim imenom Peyona®. Spada u skupinu *orphan* lijekova, a dolazi kao infuzijska otopina koja sadrži 20 mg/ml kofein citrata, a propisuje se na ograničeni recept za liječenje primarne apneje u prerano rođene djece (www.europa.ema.eu).

Od kofeinskih proizvoda dostupnih u slobodnoj prodaji ističu se energetska pića, čiji je marketing usmjeren najviše prema mlađoj populaciji. Osim kofeina, energetska pića sadrže i druge sastojke; primjerice poznati Red Bull® po limenci (250 mL) osim 80 mg kofeina, sadrži i 1 g taurina, 5,25 g glukoze, 21,5 g sukroze, 600 mg glukuronolaktona i pojačivače okusa. Studije su pokazale da energetska pića imaju jači kognitivni učinak od kave, što iznenađuje, budući da sadrže manju količinu kofeina od kave, a studije također pokazuju da se poboljšanje kognitivnih funkcije ne može pripisati taurinu i glukozi (Franke i sur., 2014a).

Kofein je antagonist adenozinskih receptora, a pretpostavlja se da neuralnu aktivnost stimulira putem povećanja funkcije noradrenalina dok se povećanje funkcije dopaminskog sustava primjećuje jedino u prefrontalnom korteksu, a ne u ventralnom striatumu kao kod psihostimulativnih droga. Zbog toga je potencijal razvoja ovisnosti o kofeinu značajno niži

nego kod psihostimulansa, poput amfetamina, koji dovode do povećanja razine dopamina u ventralnom strijatumu (Fond i sur., 2015). Randomizirana kontrolna ispitivanja (eng. *randomized controlles trials,* RCT) su pokazala da kofein povećava budnost i pozornost i skraćuje vrijeme reakcije, a učinak je značajno jači u neispavanih pojedinaca. Dostupna RCT pokazuju mali i nedosljedan učinak na više kognitivne funkcije poput pamćenja. Ipak, uočeno je da je taj učinak također jači kod neispavanih ljudi, što dovodi do zaključka da je djelovanje kofeina na više kognitivne domene zapravo neizravna posljedica povećanja budnosti, pažnje i koncentracije (Franke i sur., 2014a; Nehlig, 2010). Neke studije pokazuju da su pozitivni učinci kofeina na kognitivne funkcije zapravo posljedica njegove ponovne konzumacije nakon kraćih razdoblja apstinencije, primjerice preko noći. Navedenom u prilog ide i činjenica da su opisani učinci kofeina znatno slabiji kod osoba kod kojih izostaju značajnija razdoblja apstinencije što se može pripisati i razvoju tolerancije (Fond i sur., 2015).

Usporedbom kofeina (600 mg) s receptnim lijekovima (20 mg amfetamina i 400 mg modafinila) primjenom u zdravih i neispavanih ljudi uočeno je da je pro-kognitivni učinak kofeina usporediv s učinkom metilfenidata (MPH) i modafinila, barem što se tiče povećanja pozornosti i izvršenja jednostavnih psihomotornih funkcija (Franke i sur., 2014a.).

Neželjeni učinci kofeina javljaju se pri dozi većoj od 400 mg, a uključuju kratkotrajnu tahikardiju, povišenje vrijednosti krvnog tlaka i bronhijalnu dilataciju, kao i smanjenje motivacije i potencijalno smanjenje kognitivnih mogućnosti. Nakon prestanka uzimanja kofeina kojem je prethodilo razdoblje svakodnevnog konzumiranja, može se javiti sindrom ustezanja karakteriziran glavoboljom, umorom, subjektivnim povećanjem osjećaja stresa i smanjenom pozornošću (Caviola i Faber, 2015).

4.1.2. GINKGO BILOBA

Ginkgo biloba jedno je od najstarijih vrsta drveća na svijetu i nezaobilazni dio azijske kulture i tradicionalne medicine. Ekstrakti listova G. bilobe standardizirani na 24% flavonoida (izraženih kao flavonski glikozidi) i 6% terpenskih laktona (tzv. Egb 761) imaju antioksidativni i vazodilatacijski učinak te potiču cirkulaciju. G. bilobi se pripisuje i neuroprotektivni učinak putem antiapoptotičkih mehanizama, inhibicije agregacije β-amiloida i stvaranja neurotoksičnih amiloidnih plakova, te promjena u genskoj ekspresiji, no navedene tvrdnje su samo djelomično temeljene na dokazima (Franke i sur., 2014b). Velik broj

provedenih RCT-a i meta-analiza pokazao je da G. biloba, ni u starijih ni u mlađih ispitanika, nema nikakve pozitivne učinke na budnost, pozornost, vrijeme reakcije ili više kognitivne funkcije poput pamćenja, bez obzira na primjenjenu dozu i učestalost primjene (Franke i sur., 2014a).

U Republici Hrvatskoj na tržištu se u bezreceptnom režimu izdavanja mogu naći brojni pripravci s G. bilobom indicirani za poboljšanje stanja bolesnika s oštećenjem kognitivnih funkcija (povezanim sa starenjem) i kvalitete života u bolesnika s blagom demencijom (www.halmed.hr). Dostupni oblici sazdržavaju 40, 80 ili 120 mg ekstrakta G. bilobe, a maksimalna dnevna doza iznosi 240 mg.

Usprkos znanstvenim dokazima koji upućuju na neučinkovitsot G. bilobe kao „kognitivnog pojačivača“, dodaci prehrani koji sadrže tu biljnu drogu trenutno su najpopularniji i najprodavaniji proizvodi za očuvanje kognitivnih funkcija na tržištu, što upućuje na nedovoljnu i pogrešnu informiranost javnosti o navedenoj temi. Dostupni su u OTC režimu izdavanja, a marketing je posebno usmjeren prema starijoj populaciji koja je u najvećem strahu od pada kognitivnih sposobnosti.

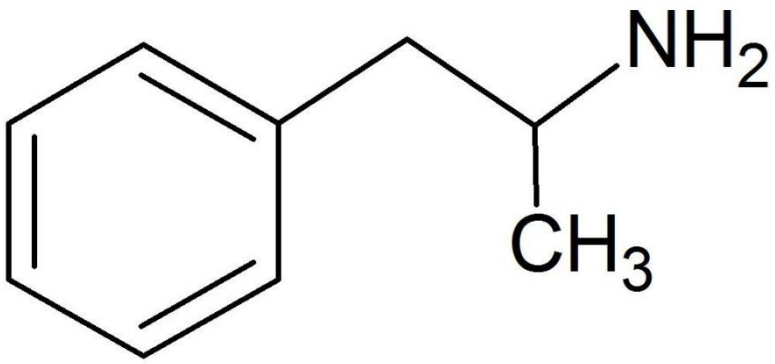
Neželjeni učinci G. bilobe su malobrojni i bezazleni, a uključuju glavobolju, omaglicu i gastrointestinalne smetnje (www.halmed.hr).

4.1.3. AMFETAMINI (AMPH)

„Speed“, ecstasy, kristalni metamfetamin itd. spojevi su iz skupine amfetamina poznati po zloupotrebi zbog svog psihostimulativnog djelovanja. U svim državama amfetamini (Slika 2) imaju status ilegalnih droga čija je konzumacija kažnjiva zakonom, ali mogu se nabaviti i legalno; ukoliko ih liječnik propiše na recept za primjenu u određenoj medicinskoj indikaciji. Primjerice, u Sjedinjenim američkim državama SAD-u pod trgovačkim imenima Adderall®, Dexedrine®, ... i u Njemačkoj pod trgovačkim imenom Attentin® registrirani su pripravci koji sadrže različite soli amfetamina, a propisuju se za liječenje ADHD-a i narkolepsije (Franke i sur., 2014a). Trenutno su na različitim tržištima u svijetu dostupne soli amfetamina kratkog (4-5 h), srednje dugog (6-8 h) i dugog (10-12 h) djelovanja (Weisler RH, 2005.)

U Hrvatskoj nije registriran niti jedan lijek koji pripada skupini amfetamina (www.halmed.hr).

Amfetamini djeluju u središnjem živčanom sustavu inhibirajući monoaminooksidazu i blokirajući ponovnu pohranu dopamina i noradrenalina čime povećavaju koncentraciju tih neurotransmitora u sinapsi (Fond i sur., 2015).



Slika 2. Struktura amfetamina (preuzeto s: https://www.aleretoxicology.co.uk/en/home/support/drugs-library/amphetamine.html)

Prva studija o djelovanju amfetamina u zdravih ljudi objavljena je 1962. godine, a od tad do danas provedeno je još 40 takvih RCT-a od kojih je u većini zaključeno da amfetamini povećavaju budnost i pozornost te skraćuju vrijeme reakcije, ali nemaju učinak na više kognitivne funkcije (Fond i sur., 2015). Kao i kod kofeina i metilfenidata, učinci na budnost izraženiji su kod neispavanih ljudi. U usporedbi s metilfenidatom, AMPH imaju jače djelovanje, a studija iz 2014. godine zaključila je da AMPH, za razliku od MPH, mogu poboljšati konsolidaciju informacija (Franke i sur., 2014a).

Više doze amfetamina mogu izazvati euforiju, a glavni problem primjene AMPH je visok potencijal izazivanja ovisnosti što je predmet brojnih rasprava vezanih uz njihovu medicinsku primjenu. Važan korak koji je poduzet kako bi se smanjio adiktivni potencijal AMPH i njegova zlouporaba je formuliranje oblika s produljenim oslobađanjem koji sprječavaju pojavu euforije čime se smanjuje rizik od razvoja ovisnosti, a time i interes za njihovu zlouporabu (Fond i sur., 2015). Jedan od najboljih primjera gdje je takav pristup bio učinkovit predstavljaju pripravak zaštićenog naziva Adderall® i njegov analog s produljenim oslobađanjem, Adderall XR®.

Adderall® čini smjesa četiri soli amfetamina u jednakim omjerima (dekstroamfetamin sulfat, amfetamin sulfat, dekstroamfetamin saharat i amfetamin aspartat monohidrat). Budući da se radi o tabletama s trenutnim oslobađanjem djelatne tvari, potrebno ga je primjenjivati dva puta dnevno, s razmakom od 4 do 6 sati između dvije doze, kako bi se postigao zadovoljavajući učinak u tretmanu ADHD-a (www.accessdata.fda.gov).

S druge strane, Adderall XR® sastavom je jednak Adderallu®, ali se radi o obliku s produljenim oslobađanjem pa je primjena jednom dnevno po učinku ekvivalentna primjeni dvije doze Adderalla® s razmakom od 4-6 sati (www.accessdata.fda.gov). Adderall XR® tablete oblikovane su tako da sadrže dva tipa peleta prisutnih u jednakom omjeru: peleti koji trenutno oslobađaju (eng. *immediate-release*, IR) lijek i peleti s odgođenim oslobađanjem (eng. *delayed-release*, DR) lijeka. IR pelete čini jezgra obložena lijekom, a zatim zaštitnom membranom koja je dizajnirana tako da se lijek oslobodi odmah po uzimanju. DR peleti dodatno sadržavaju pH-osjetljiv polimerni matriks i još jednu zaštitnu membranu. pH-osjetljiv matriks omogućuje da se djelatna tvar počne oslobađati tek nakon što dospije u slabije kiseo medij tankog crijeva (5,5) što se zbiva 4 sata nakon uzimanja lijeka (Weisler RH, 2005).

Vyvanse® je još jedan primjer pripravka amfetamina s odgođenim oslobađanjem odobren od strane FDA, dostupan u obliku tableta i tableta za žvakanje. Radi se o prolijeku dekstroamfetamina (lisdeksamfetamin) koji se nakon dospijeća u krvotok djelovanjem hidrolaza eritrocita cijepa na L-lizin i aktivni dekstroamfetamin. Za liječenje ADHD-a preporuča se doziranje jednom dnevno (www.accessdata.fda.gov).

Dyanavel XR® je oralna suspenzija koja sadrži D-amfetamin i L-amfetamin u omjeru 3,2:1 i odobrena je u SAD-u . Sadrži komponente koje omogućuju trenutno oslobađanje dijela doze lijeka i komponente za odgođeno oslobađanje ostatka doze vezane na smolu (natrij polistiren sulfonat) sustavom ionske izmjene. Preporučen režim doziranja je jednom dnevno (www.accessdata.fda.gov).

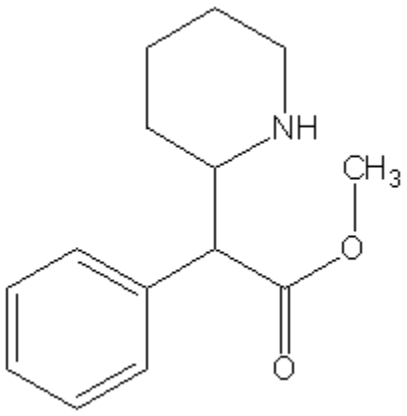
4.1.4. METILFENIDAT (MPH)

Metilfenidat je psihostimulans kojeg je 1944. godine sintetizirao talijanski kemičar Leandro Panizzon. Na tržište ga 1954. godine uvodi farmaceutska kompanija Ciba-Geigy pod zaštićenim imenom Ritalin. U početcima upotrebe bio je indiciran za liječenje stanja poput: depresije, psihoze povezane s narkolepsijom itd. Godine 1955. američka Agencija za hranu i

ljekove (FDA- US *Food and Drug Administration*) odobrava upotrebu metilfenidata za liječenje poremećaja hiperaktivnosti i deficita pažnje u djece. Devedesetih godina prošlog stoljeća raste broj osoba s dijagnosticiranim ADHD-om, zbog čega se metilfenidat počinje pojačano propisivati. Trenutno je metilfenidat jedan od najčešće propisivanih lijekova za tu indikaciju, a na tržištu je prisutan pod različitim zaštićenim imenima (Ritalin®, Concerta®, Methlyn®, Equasym XL®) (Frati i sur., 2015).

U Republici Hrvatskoj dostupan je pod nazivom Concerta® u obliku tableta s produljenim oslobađanjem u dozi 18 mg i tableta s produljenim oslobađanjem u dozi 32 mg (www.halmed.hr) koje se izdaju na (poseban) recept.

MPH je po strukturi derivat benzilpiperidina i feniletilamina (Slika 3). Smatra se da blokira transportere za ponovnu pohranu noradrenalina i dopamina na membrani presinaptičkog neurona i posljedično povećava koncentraciju tih monoamina u sinapsama (www.halmed.hr), a pritom je učinkovitiji u moduliranju razina dopamina nego noradrenalina (Frati i sur., 2015). Iako je indiciran za liječenje ADHD-a, postoje dokazi da MPH može imati pozitivan učinak na kognitivne funkcije u zdravih pojedinaca te se prema nekim studijama svrstava u najčešće i najšire zloupotrebljavane „kognitivne pojačivače“.



Slika 3. Struktura metilfenidata (preuzeto s: http://the-medical-dictionary.com/methylphenidate_article_4.htm)

Provedene su studije kojima je dokazano da kod zdravih ljudi MPH ima pozitivan učinak na pamćenje; ponajviše na poboljšanje radne memorije (Fond i sur., 2015). Mnoge studije dokazale su i mali pozitivni učinak na prostornu memoriju i verbalno učenje dok na vizualno učenje MPH nije imao utjecaj. Pokazalo se da MPH također poboljšava inhibitornu kontrolu i brzinu procesiranja. Većina studija nije dokazala pozitivne učinke MPH na povećanje kocentracije (Caviola i Faber, 2015) iako postoji mali broj studija u kojima je zabilježeno malo poboljšanje koncentracije i budnosti; ponajviše u neispavanih pojedinaca (Franke i sur., 2014a). Spekuliralo se da bi MPH također mogao utjecati na motivaciju i emocionalne funkcije (Caviola i Faber, 2015), ali za tu hipotezu do danas postoji premalo dokaza da bi se donio konačni zaključak.

Najveća korist od MPH kao „kognitivnog pojačivača" dokazana je u pojedinaca u kojih je zabilježena niža razina dopamina u kaudatnoj jezgri, dok je u ljudi s početno visokim razinama dopamina u tom dijelu mozga primjećeno pogoršanje kognitivnih funkcija nakon primjene MPH (Husain i Mehta, 2011). Navedeno opažanje može se objasniti „obrnutom U-krivuljom"; ukoliko pojedinac ima nisku početnu koncentraciju dopamina, malo povećanje te koncentracije primjenom MPH može poboljšati njegove sposobnosti. S druge strane, primjena MPH kod pojedinaca s inicijalno visokim koncentracijama dopamina može dovesti do pogoršanja kognitivnih funkcija. Slična pojava uočena je i kod djece s ADHD-om pa su tako djeca s najvećim manjkom koncentracije najbolje odgovarala na liječenje MPH-om.

Neželjeni učinci MPH uključuju porast srčane frekvencije i krvnog tlaka, glavobolju, anksioznost, nervozu, vrtoglavicu, nesvjesticu i nesanicu (Caviola i Faber, 2015). Visoke doze mogu izazavati euforiju te posljedično dovesti do razvoja ovisnosti, što se može spriječiti primjenom oblika s produženim oslobađanjem (Franke i sur., 2014a). Posebno ugrožena skupina su adolescenti jer dugotrajna (zlo)upotreba MPH može narušiti proces sazrijevanja prefrontalnog korteksa koji je pojačano aktivan upravo u tom životnom razdoblju (Frati i sur., 2015).

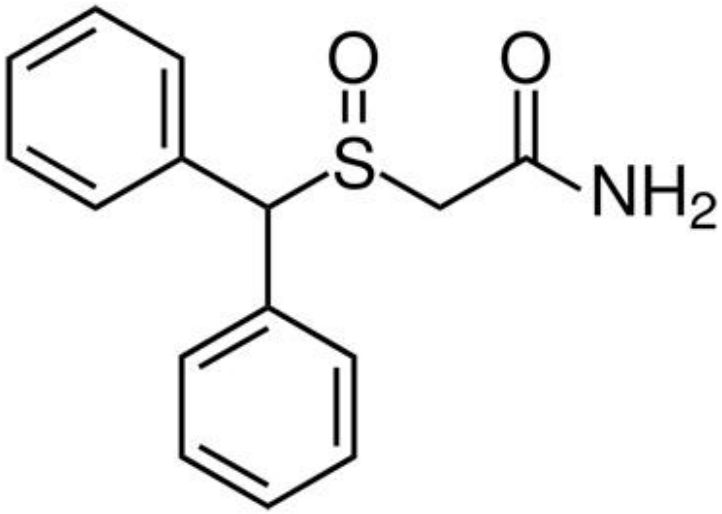
4.1.5. MODAFINIL

Modafinil je 1976. godine identificiran kao aktivni metabolit adrafinila u francuskoj farmaceutskoj kompaniji Lafon Ltd. U razdoblju od 1977. do 1984. doktor Jouvet provodi ispitivanja kojima dokazuje učinak modafinila na povećanje budnosti u pacijenata s

narkolepsijom, stanju karakteriziranom pretjeranom pospanošću i iznenadnom potrebom za snom tijekom dana. Godine 1998. FDA odobrava upotrebu modafinila za liječnje narkolepsije. Svjetska antidopinška organizacija (eng. *World Anti-Doping Agency*, WADA) uvrštava ga 2004. godine na listu zabranjenih tvari (https://www.wada-ama.org/). Danas se modafinil često propisuje „off label", odnosno izvan osnovne indikacije za širok spektar neuropsihijatrijskih i drugih medicinskih stanja uključujući umor, kao i za održavanje budnosti i pozornosti kod zdravih ljudi čiji posao to iziskuje, a kojima je san uskraćen (primjerice liječnicima u noćnim dežurstvima) (Greely i sur., 2008).

Na tržištu se modafinil može naći pod zaštićenim imenima Provigil®, Vigil® i dr., a u RH kao Vigifinil® tablete 100 mg koje se propisuju na ograničeni recept za liječenje narkolepsije (www.halmed.hr).

Modafinil (Slika 4) je nespecifični psihostimulans, čiji mehanizam djelovanja nije u potpunosti razjašnjen. Smatra se da povećava razinu dopamina blokirajući transporter za ponovnu pohranu dopamina u nekoliko regija mozga, osobito u strukturama mozga odgovornim za održavanje budnosti, uključujući hipotalamus. Pretpostavlja se da inhibira i ponovnu pohranu noradrenalina te da ima učinke na glutamatni, histaminski i oreksinski sustav (Fond i sur., 2015).



Slika 4. Struktura modafinila (preuzeto s: http://www.smarternootropics.com/2014/01/modafinil-how-to-maximise-its-potential/)

Primjena modafinila u zdravih osoba dovodi do povećanja budnosti i pažnje, a učinak, kao i kod metilfenidata, ovisi o početnoj razini kognitivnih sposobnosti pojedinca; kod osobe manjih kognitivnih sposobnosti, modafinil će imati pozitivniji i jači učinak nego kod osoba s inicijalno većim kognitivnim sposobnostima. Slično tome, učinak će biti jači u neispavanih nego u odmornih pojedinaca. Ipak, ponovljena primjena modafinila ne sprječava smanjenje kognitivnih funkcija uslijed duljih razdoblja nedostatka sna (Franke i sur., 2014a).

Studija kojom su simulirani uvjeti izvođenja laparoskopskog kirurškog zahvata pokazala je da primjena modafinila u kirurga koji izvode zahvat poboljšava njihovu radnu memoriju i planiranje, smanjuje impulzivnost i povećava fleksibilnost, no utjecaj na psihomotornu izvedbu nije uočen (Franke i sur., 2014a). Primjećeno je da su učinci modafinila najizraženiji kod izvođenja kognitivno zahtjevnijih zadataka. Djelovanje modafinila na poboljšanje pamćenja nije zabilježeno (Caviola i Faber, 2015).

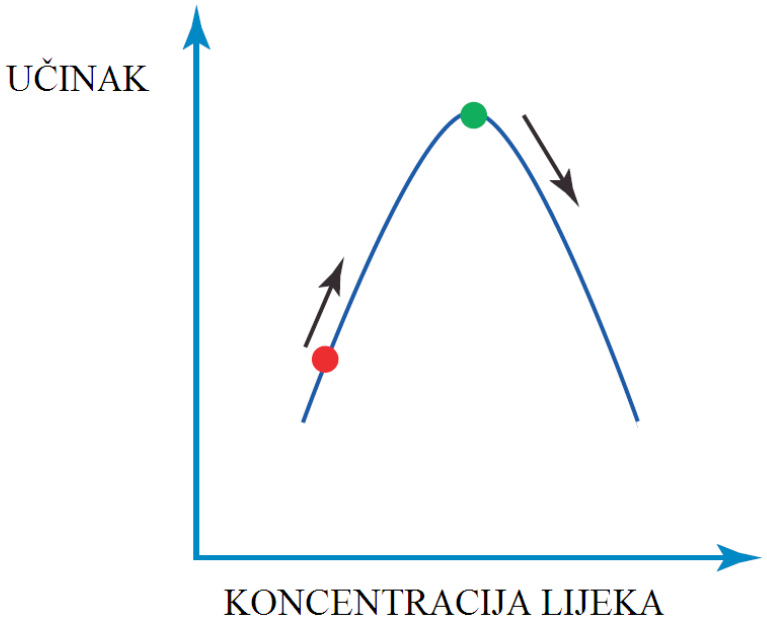
Ono što modafinil razlikuje od ostalih „kognitivnih pojačivača“ koji se propisuju na recept je to da usprkos usporedivoj učinkovitosti na kognitivne funkcije pokazuje vrlo nizak potencijal izazivanja ovisnosti i tolerancije (Minzenberg i Carter, 2008; Wisor, 2013). Provedene su i studije u kojima se nastojalo liječiti ovisnost o kokainu i metilfenidatu primjenom modafinila, ali nije zabilježen značajniji uspjeh (Wisor, 2013).

Potencijalne nuspojave uključuju glavobolju, vrtoglavicu, gastrointestinalne smetnje, nervozu, nesanicu (www.halmed.hr).

4.2. UČINKOVITOST FARMAKOLOŠKOG „KOGNITIVNOG POJAČAVANJA“

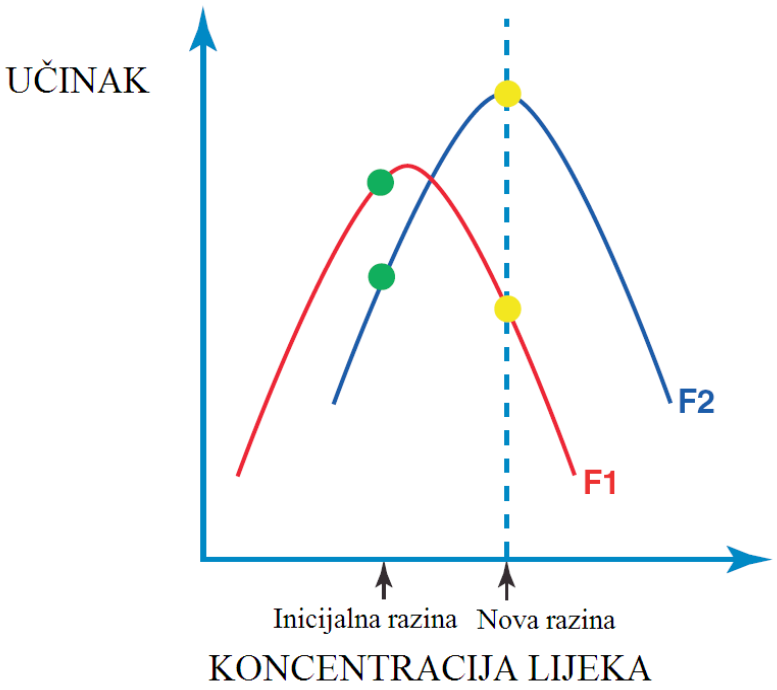
Randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazuju da je prokognitivni učinak tvari koje se koriste u svrhu povećanja kognitivnih funkcija vrlo ograničen te varira od osobe do osobe. Budući da navedene tvari utječu na razinu neurotransmitora dopamina, noradrenalina i serotonina čiji su učinci kompleksni i međusobno isprepleteni, neurobiološki učinci PCE nisu još potpuno razjašnjeni.

Uočeno je da najveću korist od primjene „kognitivnih pojačivača“ imaju osobe čije su inicijalne kognitivne sposobnosti niže, dok primjena u osoba s normalnim/višim kognitivnim sposobnostima može čak dovesti do njihovog smanjenja (Husain i Mehta, 2011). Navedeno opažanje može se objasniti „obrnutom U funkcijom“ (Slika 5): slabije kognitivne mogućnosti povezuje se s nižom razinom neurotransmitora (dopamina, noradrenalina, serotonina) pa će primjena lijekova koji povećavaju neurotransmitorsku signalizaciju, preferencijalno u prefrontalnom korteksu povećati kognitivne sposobnosti. S druge strane, pretpostavlja se da kod viših doza dolazi do učinaka i u drugim regijama mozga, primjerice striatumu zbog čega slabe učinci posredovani prefrontalnim korteksom (Spencer i sur, 2015).



Slika 5. Shematski prikaz „funkcije obrnutog slova U“ koja opisuje učinak lijeka na kognitivne funkcije u ovisnosti o koncentraciji lijeka u mozgu (preuzeto i o prilagođeno iz: Husain i Mehta, 2011).

Iz istog razloga, primjena kognitivnih „pojačivača“ može kod iste osobe dovesti do pada jedne, a poboljšanja druge kog. funkcije; ako su za jednu funkciju razine NT optimalne, primjena lijeka koja će ih povisiti, dovest će do pogoršanja te funkcije, dok će za drugu funkciju kod koje je razina NT snižena, primjena tog istog lijeka povisiti razinu NT na optimalnu čime se kognitivna funkcija poboljšava. Dokazi potvrđuju ovu teoriju: metilfenidat, modafinil i kofein imaju sposobnost poboljšati neku kognitivnu funkciju do određene razine, nakon čega njihova daljnja primjena dovodi do kognitivnog pada (Caviola i Faber,2015).



Slika 6. Porast razine neurotrasmitora može poboljšati jednu kognitivnu funkciju (F2) i istodobno pogoršati drugu (F1) (preuzeto i prilagođeno iz: Husain i Mehta, 2011).

Važno je naglasiti da nisu svi lijekovi korišteni u svrhu CE zaista i učinkoviti u svojoj zadaći. Dok je za psihostimulanse MPH, AMPH i kofein te za modafinil dokazana učinkovitost u vidu povećanja budnosti, pažnje i koncentracije, isti dokazi za Ginkgo biloba-u su izostali. S druge strane, učinak stimulansa na poboljšanje viših kognitivnih domena, poput pamćenja, smatra se slabim i najvjerojatnije je samo posljedica povećanja budnosti i fokusa čemu u prilog ide i činjenica da je taj učinak izraženiji u neispavanih pojedinaca (Franke i sur., 2014a).

4.3. NEFARMAKOLOŠKO „KOGNITIVNO POJAČAVANJE“

Nefarmakološke mjere kojima se može pozitivno utjecati na kognitivne sposobnosti (NPCE) su kompjuterski trening, tjelovježba, spavanje, meditacija, prehrana, mnemo tehnike, i slično. Mjera do koje navedene metode utječu na CE ovisi o individualnim faktorima, okolišnim čimbenicima i kognitivnoj domeni čiji se napredak prati. Općenito se njihov učinak može smatrati umjerenim i usporedivim s učinkom PCE. Nije poznato može li se učinak NPCE opisati „funkcijom obrnutog U“ kao što je to slučaj s farmakološkim metodama (Caviola i Faber, 2015).

4.3.1. KOMPJUTERSKI TRENING

Posebno dizajnirani kompjuterizirani trening programi pokazali su se kao učinkovita metoda u poboljšavanju kognitivnih sposobnosti. Studije su zabilježile pozitivno djelovanje na memoriju, pažnju, brzinu vizualnog procesiranja i izvršne funkcije, s trajanjem pozitivnog učinka i do tri mjeseca nakon prestanka treninga (Caviola i Faber, 2015).
Osim programa razvijenih ciljano u svrhu CE, pokazalo se da i komercijalno dostupne računalne igrice mogu poboljšati kogniciju, osobito u domeni vizualnih vještina poput prostorno-vizualnog razlučivanja i pozornosti, mentalne rotacije, vizualnog pretraživanja, kontrastne osjetljivosti i slično. Također se čini kako ljudi koji redovito igraju računalne igrice, tzv. „gameri“, imaju povećanu kognitivnu fleksibilnost, sposobnost „multitaskinga“ i nabrajanja, kao i bolje psihomotorne vještine.
Zaključak je da se učinak kompjuteriziranog treninga i videoigrica na CE može smatrati umjerenim do jakim ovisno o kognitivnoj domeni koja se trenira i ispituje, ali nije jasno do koje se mjere stečene vještine prenose iz virtualnog u stvarno okruženje (Caviola i Faber, 2015).

4.3.2. TJELOVJEŽBA

Kad se govori o učinku vježbanja na kognitivne funkcije, važno je napomenuti da se korist dobivena od „akutne“ tjelovježbe razlikuje od koristi dobivene redovitom tjelovježbom.

„Akutna“ tjelovježba, u formi kratkih treninga visokog intenziteta, izaziva sličan fiziološki odgovor kao psihički stres, što se dovodi u vezu s poboljšanjem epizodne memorije. Osim epizodne memorije, akutnom tjelovježbom poboljšava se i dugotrajna memorija kao i brzina učenja. Učinak je umjeren i varira ovisno u tipu tjelovježbe, pripisuje se porastu motivacije i uzbuđenja, a može potrajati i do 48 sati. Neželjeni učinci pretjerane akutne tjelovježbe

uključuju malaksalost, dehidraciju i pad razine glukoze u krvi što onda može dovesti do smanjenja kognitivnih sposobnosti (Caviola i Faber, 2015).

Za redovitu tjelovježbu pokazalo se da ubrzava cerebralni protok krvi i jača neuralne veze u prednjem hipokampusu, kao i da dovodi do njegovog povećanja te tako utječe na poboljšanje prostorne memorije. Osim prostorne memorije, poboljašava se i pozornost, izvršne funkcije i brzina procesiranja informacija. U školske djece navedene promjene očituju se u boljim akademskim ostvarenjima, većoj inteligenciji i boljoj percepciji te matematičkim i verbalnim vještinama (Caviola i Faber, 2015).

Za poboljšanje kognitivnih funkcija korisnima su se pokazale i tzv. *exergames* (eng.), video igrice koje kombiniraju fizičku aktivnost i kognitivno zahtjevne zadatke. Sustavnim pregledom literature iz 2017. godine analizirano je 17 studija s ukupno 926 zdravih odraslih ispitanika i ispitanika s određenim kognitivnim deficitima, a rezultati su pokazali da *exergames* poboljšavaju izvršne funkcije, procesiranje informacija i vizualno-prostorne vještine (Stanmore i sur., 2017).

4.3.3. SPAVANJE (SAN)

Spavanje utječe pozitivno na kogniciju, osobito na pamćenje. Točan mehanizam tog učinka nije još razjašnjen, ali smatra se da se tijekom spavanja reaktiviraju neuralni putovi, što upućuje na ponovno proživljavanje sjećanja, kao i da spavanje potiče formiranje potpuno novih neuralnih veza. Najveći učinci primjećuju se na proceduralnu i trajnu memoriju. San također ubrzava proces dolaska do rješenja problema i potiče kreativnost. Povećanje kreativnosti veže se uz REM (eng., *rapid eye movement*) fazu spavanja u kojoj se događa najintenzivnije sanjanje. Pokazalo se da kod odmornih pojedinaca čak i kratkotrajno drijemanje od 6 minuta tijekom dana može poboljšati pamćenje u sličnom opsegu kao cijelonoćni san. S druge strane, dugoročno gledano, previše sna može narušiti kogniciju; spavanje više od 9 sati u danu povezuje se sa smanjenjem kognitivnih sposobnosti u starijoj populaciji (Caviola i Faber, 2015).

4.4. PREVALENCIJA (ZLO)UPOTREBE PSIHOAKTIVNIH TVARI U SVRHU „KOGNITIVNOG POJAČAVANJA“

Prevalencija upotrebe psihoaktivnih tvari u svrhu „kognitivnog pojačavanja“ među zdravim ljudima kreće se u širokom rasponu od 1% do 20%. Razlog takvog širokog raspona dobivenih rezultata je razlika u dizajnu studija; dostupne studije razlikuju se u tipu ispitanika (studenti, učenici, određene profesije), stupnju anonimnosti studije (online, licem u lice, ...), definiciji CE i tvarima za CE čija se (zlo)upotreba ispitivala (OTC, receptni lijekovi, ilegalne droge), kao i vremenskom periodu upotrebe (ikad, tijekom prošlog tjedna/mjeseca/godine) (Franke i sur., 2014a).

Provedene studije pokazale su da se u svrhu CE najčešće koriste pića koja sadrže kofein i kofeinske tablete.
Studijom provedenom na 1548 srednjoškolaca i studenata u formi anonimnog pisanog upitnika utvrđeno je da je 53,2% ispitanika tijekom svog života barem jednom koristilo kavu u svrhu CE, od toga njih 6,3% tijekom prošlog mjeseca. Prevalencija upotrebe energetskih pića iznosila je 39% za barem jednom u životu, a 6,3% za prošli mjesec. 10,5% ispitanika priznalo je upotrebu kofeinskih tableta barem jednom u životu, od toga 0,8% prošli mjesec (Franke i sur., 2014a).
U drugoj studiji autora Mache i suradnika (2012) provedenoj u formi online upitnika na 1053 njemačka studenta dobiveni su slični rezultati: 10% ispitanika izjavilo je da su barem jednom u životu koristili kofeinske tablete u svrhu poboljšanja kognitivnih sposobnosti.
Nadalje, u online studiji iz 2012. godine koja je obuhvatila 7899 njemačkih studenata uočena je još veća stopa upotrebe kave kao CE: 20% ispitanika tvrdilo je da redovito uzima kavu u te svrhe. S druge strane, veći broj ispitanika, njih 84%, tvrdio je da nikad nije koristio energetska pića (Middendorf i sur., 2012).
Osim među učenicima i studentima, upotreba kofeina za CE uobičajena je i među kirurzima. Rezultati anonimnog pisanog upitnika u kojem je sudjelovao 951 njemački kirurg pokazali su da je 66,8% njih barem jednom u životu konzumiralo kavu, od toga 50,5% prošli tjedan. 24,2% potvrdilo je uzimanje kofeinskih napitaka, od toga 6,1% prošli tjedan. Rezultati za kofeinske tablete iznosili su 12,6% za barem jednom u životu i 3,8% za prošli tjedan (Franke i sur., 2013).

U skupini OTC lijekova sa svrhom CE, osim kofeinskih tableta, često se koristi Ginkgo biloba, osobito među starijom populacijom. Epidemiološke studije pokazuju da je

prevalencija upotrebe G. bilobe na području Sjedinjenih Američkih Država između 2 i 13%. Njemačka studija iz 2013. godine o prevalenciji upotrebe i stavovima o učinkovitosti G. bilobe koja je obuhvatila 1672 ispitanika starijih od 60 godina pokazala je da 15,3% njih koristi suplemente s G. bilobom, pri čemu je 80,5% kao razlog uzimanja naveo želju za poboljšanjem kognitivnih sposobnosti, a 47,6% prevenciju demencije. Studija je također pokazala da je 57,3% ispitanika uzimanje G. bilobe preporučio liječnik, a 16% ljekarnik. Većina ispitanika bila je uvjerena da su pro-kognitivni učinci Ginkgo bilobe znanstveno dokazani (Franke i sur., 2014b).

U studijama koje su ispitivale zloupotrebu receptnih lijekova i/ili ilegalnih droga u svrhu CE dobiveni rezultati su varirali između 1,2% i 20%.

Ranije spomenuta njemačka studija provedena na 1584 srednjoškolaca i studenata u formi pisanog upitnika pokazala je da je 1,2% ispitanika barem jednom koristilo receptne psihostimulanse u svrhu CE dok je studija među švicarskim studentima zabilježila i više stope nemedicinske upotrebe psihostimulansa: 6,2% ispitanika tvrdilo je da je barem jednom uzelo Ritalin®, Adderall® i modafinil. U online anketi časopisa Nature u kojoj je sudjelovalo 1400 čitatelja iz 60 država, 20% sudionika priznalo je upotrebu stimulansa (MPH, modafinil) u nemedicinske svrhe barem jednom u životu (Maher, 2008). Online studije koju su proveli Satller i Wiegel 2013. godine na 3486 i Middendorf i suradnici na 7899 njemačkih studenata zabilježile su slične rezultate: prevalenciju zloupotrebe od oko 5%. Velika njemačka osiguravateljska kuća Deutsche Angestelltenkrankenkasse (DAK) provela je pisanu anketu na 3000 svojih osiguranika i također došla do rezultata od otprilike 5% (Franke i sur., 2014a).

Studija provedena na 899 ispitanika u obliku anonimnog upitnika ispitivala je nemedicinsku upotrebu amfetamina i metilfenidata na sveučilištu *Universety North East* u sjevernoj Italiji. 11,3% studenata priznalo je zloupotrebu, a najčešće prijavljivani motivi bili su poboljšanje koncentracije tijekom učenja (51,0%) i poboljšanje sportskih ostvarenja (25,5%). Najviša stopa zloupotrebe zabilježena je među studentima starima između 18 i 22 godine (73,5%); 57,8% studenata koristilo je psihostimulanse najviše pet puta u proteklih šest mjeseci (Majori i sur., 2017).

Općenito se pokazalo da su stope korištenja farmakološkog CE među studentima više u SAD-u nego u Europi. Online studija iz 2006. godine provedena na 4580 američkih studenata pokazala je prevalenciju upotrebe receptnih psihostimulansa od 8,3% pri čemu je 5,9% (269 studenata) potvrdilo upotrebu tijekom prethodne godine. Druge studije na području SAD-a

došle su do sličnih rezultata. Kao najčešći razlozi za upotrebu navode se: pomoć s koncentracijom (65,2%), pomoć pri učenju (59,8%), povećanje pozornosti (47,5%), želja za eksperimentiranjem (29,9%). Najčešće korišten lijek u tu svrhu je amfetamin kojeg slijede metilfenidat, sa stopom upotrebe tri puta nižom od amfetamina, te modafinil (Teter i sur., 2006).

Statistike koje su pratile upotrebu metilfenidata, poput statistike Američkog odsjeka za zdravlje i ljudske djelatnosti (eng. *US Department of Health and Human Services*) zabilježila je stopu upotrebe od 3,9% među studentima i 2,6% među mladim odraslim osobama u 2006. godini što je predstavljalo pad u odnosu na prethodna razdoblja . Studija provedena na malom sveučilištu u Novoj Engleskoj, SAD došla je do brojke od 16% za rekreacijsku zloupotrebu MPH među studentima starosti 18-24 godine. Teter i suradnici svojom studijom na 2250 studenata Michiganskog sveučilišta utvrdili su prevalenciju zloupotrebe MPH od 3% (Frati i sur., 2015).

Među novijim američkim studijama ističe se ona provedena u 2015. i 2016. g. u sklopu *National Surveys on Drug Use and Health* (eng.) na uzorku od 102 000 ispitanika starijih od 17 godina koja je pratila upotrebu i zloupotrebu psihostimulansa koji se propisuju na recept. Godišnji prosjek primjene iznosio je 6,6%; od toga je 4,5% predstavljalo upotrebu bez zloupotrebe, 1,9% zloupotrebu i 0,2% upotrebu uz pojavu neželjenih učinaka (ovisnost). Najčešće prijavljeni motivi za zloupotrebu bili su poboljšanje koncentracije i pozornosti (56,3%), a najčešći način nabavljanja psihostimulansa bio je besplatno putem prijatelja i članova obitelji (56,9%) (Compton i sur., 2018).

Budući da se bave pitanjem socijalno osjetljivo teme, problem svih navedenih studija je mogućnost dobivanja lažno negativnih rezultata; postoji velika mogućnost da će ispitanici lagati o upotrebi psihustimulansa u svrhu CE kako bi dali društveno prihvatljiv odgovor. Dvije studije pokušale su riješiti ovaj problem upotrebom tzv. tehnike nasumičnog odgovora (eng. *randomized response technique*, RRT) koja ispitanicima nudi veći stupanj anonimnosti i privatnosti. Dietz i suradnici na taj su način utvrdili da je 20% od ispitanih 2569 njemačkih studenata tijekom prethodne godine koristilo receptne psihostimulanse, kokain i druge ilegalne droge i kofeinske tablete, što je četiri puta veći postotak od onog dobivenog u pisanim upitnicima (Dietz i sur., 2013). Franke i suradnici proveli su RRT studiju na 1145 njemačkih kirurga i došli do rezultata od 19,9% na pitanje o upotrebi receptnih i ilegalnih droga isključivo u svrhu CE, što je dva i pol puta veća prevalencija od one zabilježene

pisanim upitnikom na istom uzorku ispitanika (Franke i sur., 2014a).
Burgard i suradnici (2013) testirali su otpadne vode na sveučilišnim kampusima u SAD-u pri čemu s mjerili razinu amfetamina i ritalinične kiseline, glavnog metabolita metilfenidata. Analiza tijekom dva semestra u akademskoj godini 2011/2012 zabilježila je porast razine AMPH tijekom perioda povećanog stresa u sezoni ispitnih rokova, a smanjenje razine AMPH u razdobljima s manje stresa: razina tijekom ispitnih rokova bila je gotovo osam puta viša nego u prvom tjednu nastave. Za ritaliničnu kiselinu nisu zabilježeni značajniji trendovi porasta (Burgard i sur., 2013).

Zbog razlika u dizajnu do sada provedenih studija o zloupotrebi psihostimulansa kao „kognitivnih pojačivača“, teško je izravno uspoređivati dobivene rezultate. Kao što je već spomenuto, razlike postoje u populaciji koja se ispituje, načinu provođenja ispitivanja te samoj metodologiji prikupljanja i analize dobivenih rezultata. Sustavnim pregledom literature iz 2008. godine analizirana je 21 studija s ukupno 113 104 ispitanika na temu zloupotrebe receptnih psihostimulansa za liječenje ADHD-a. Rezultati su pokazali da 5-9% osnovno- i srednje-školaca te 5-35% studentske populacije uzima psihostimulanse u nemedicinske svrhe, a kao najčešći razlozi navode se povećanje koncentracije i budnosti, postizanje drogiranog stanja te eksperimentiranje (Wilens i sur., 2008).

4.5. PERCEPCIJA JAVNOSTI I UTJECAJ MEDIJA

Broj studija koje izravno uspoređuju učinke farmakoloških i nefarmakoloških metoda poboljšanja kognitivnih funkcija još je uvijek nedovoljan za donošenje zaključka o tome koji je pristup učinkovitiji; ipak šira javnost na farmakološku manipulaciju kognitivnim sposobnostima gleda drugačije od nefarmakoloških metoda. Općenito se nefarmakološke metode u javnosti ne doživljavaju kao nešto što može pozitivno utjecati na kognitivne mogućnosti dok se na farmakološke metode, izuzev kofeinskih tableta, gleda kao na „pametne pilule“ koje konzumentima daju nadprosječne intelektualne sposobnosti. Drugim riječima, javnost je sklona precijenjivati učinkovitost PCE, a podcjenjivati učinkovitost NPCE što za posljedicu može imati:

1) konzumiranje lijekova isključivo s ciljem poboljšanja intelektualnih sposobnosti smatra se moralno neprihvatljivim jer takvi lijekovi, smatra javnost, svoje konzumente stavljaju u

nepravednu prednost pred nekonzumentima u situacijama koje iziskuju demonstraciju intelektualnih sposobnosti poput intervjua za posao, polaganja ispita i sl.

2) postojanje prevelikog entuzijazma vezano uz učinkovitost PCE, uz istodobno nepoznavanje mogućih štetnih učinaka, dovodi do porasta konzumacije „pametnih lijekova" u zdravih ljudi; osobito među populacijama koje mogu najviše profitirati od njihove upotrebe poput studenata koji žude za bržim i lakšim dolaskom do boljih ocjena, vojnika ili kirurga koji moraju ostati budni i pripravni za vrijeme dugih misija, odnosno operacija, te starijih ljudi koji žele izbjeći smanjenje kognitivnih sposobnosti koje prati proces starenja (Husain i Mehta, 2011).

Oblikovanju navedenih stavova uveliko doprinose mediji. Unazad desetak godina u medijima se intenzivnije počelo govoriti o „mentalnom dopingu" pa su se tako u stranim i hrvatskim novinama i na popularnim Internet portalima mogli pročitati članci s naslovima poput „*Brain Enhancement Is Wrong, Right*?" (www.nytimes.com), „*Students „should be given smart drugs to get better exam results*"" (www.telegraph.co.uk), „*College students take ADHD drugs to get better grades*" (edition.cnn.com), „*S „pametnom drogom" na ispite*" (www.vecernji.hr), „*Zloporaba tableta za dobre ocjene*" (www.poslovni.hr), ... Javnosti je pritom prikazana slika prema kojoj je „kognitivni doping" u određenim skupinama izrazito raširen; piše se o „fenomenu koji se poput požara proširio" po američkim srednjim školama (www.poslovni.hr) i o lijeku koji je „stvoren za narkoleptičare, ali ga obožavaju studenti, brokeri i menadžeri" te o „pametnoj drogi koja osvaja svijet" (www.jutarnji.hr). Prenose se izjave konzumenata koje govore o izrazitoj učinkovitosti „pametnih lijekova" poput one da se uz njih „može duže učiti, ne može te ništa omesti" (www.theguardian.com), „postaneš motiviraniji i ne fokusiraš se na ništa drugo" osim zadatka kojeg moraš obaviti (edition.cnn.com). Vezano uz učinkovitost, otvorena su i pitanja o moralnosti upotrebe i predstavljeni scenariji koji bi se mogli odvijati u budućnosti poput onog da bi poslodavci pri zapošljavanju mogli zahtjevati od kandidata da započnu upotrebu kognitivnih pojačivača (www.nytimes.com). Mediji izvještavaju i o lakoj dostupnosti kognitivnih „pojačivača". Budući da se u tu svrhu koriste mahom receptni lijekovi za liječenje ADHD-a (Adderall®, Ritalin®), njihova količina, a samim time i dostupnost na „crnom tržištu" sveučilišnih kampusa je velika (www.slobodnadalmacija.hr). Te informacije potvrđuju i znanstvene studije koje navode da se sa stopom ADHD-a u rasponu od 4 do 7 % među američkim studentima i primjenom psihostimulansa kao standardne terapije, na „crnom tržištu" sveučilišta može naći i više nego dovoljna količina lijekova za korištenje u svrhe „mentalnog dopinga" u zdravih ljudi. Iz istog razloga, modafinil se rjeđe zloupotrebljava; broj recepata za

modafinil je niži jer se propisuje za narkolepsiju koja pogađa manji broj ljudi pa je posljedično na „crnom tržištu“ njegova dostupnost manja (Greely i sur., 2008). Neki mediji navode da se cijene „pametnih lijekova“ na američkim kampusima kreću od 5 do 20 američkih dolara po tableti (www.poslovni.hr).
Osim o učinkovitosti, govori se i o negativnim posljedicama zloupotrebe poput halucinacija, impulzivnog ponašanja, paranoje i iritabilnosti, a posebno se naglašava rizik od razvoja ovisnosti (www.theguardian.com).

Putem medija velik broj ljudi prvi se put susreo i upoznao s pojmom „mentalnog dopinga“ koji je opisan kao široko prisutan i uobičajen fenomen, posebno među studentima. „Pametni lijekovi“ pritom su predstavljeni kao neprirodan, umjetni način kojim se mogu značajno poboljšati kognitivne funkcije poput koncentracije, budnosti i fokusa uz dodatnu opasku kako se radi o potencijalno vrlo štetnim tvarima. Javnosti nisu objašnjenje razlike u djelovanju pojedinih lijekova/tvari, niti da učinak ovisi o individualnim čimbenicima te dozi koja se primjenjuje, pri čemu se mogu doživjeti „pozitivni“ učinci, kao i oni štetni, pa čak i smanjenje kognitivnih sposobnosti. Znanstvenici upozoravaju da bi takva percepcija kojom se uvelike precijenjuje učinkovitost PCE, a istodobno naglašava kako se radi o uobičajenoj pojavi i kako su navedeni lijekovi lako dostupni, mogla dovesti do neopravdane upotrebe „kognitivnih pojačivača“, osobito među skupinama ljudi čija zanimanja iziskuju visoku koncentraciju, budnost i oprez (kirurzi, piloti, ...) kao i među studentima i učenicima koji traže pomoć pri izvršavanju svojih obveza (Caviola i Faber, 2015). Pri tome valja naglasiti da su upravo učenici i studenti najosjetljivija populacija koji mogu imati dugotrajne posljedice primjene ovakvih lijekova, od većeg rizika za uzimanje ilegalnih tvari i opojnih droga, do promjena u „sazrijevanju“ mozga, posebice dijela prefrontalnog korteksa.

4.6. ETIČKA PITANJA

S napretkom znanosti koje je dovelo do razvoja „pametnih lijekova“, kao i otkrivanja njihovog potencijala kao „kognitivnih pojačivača“, u znanstvenoj zajednici, ali i u javnosti, pojavila su se pitanja vezana uz etičnost njihove primjene. Porastom broja osoba kojima se dijagnosticira ADHD, porastao je i broj recepata za psihostimulanse koji se koriste u terapiji. Na taj način povećala se dostupnost psihostimulansa, a uz istodobno prepoznavanje potencijalnog pozitivnog učinka kojeg mogu imati na kogniciju, porasla je i njihova (zlo)upotreba među zdravim ljudima. U moralnoj debati koja je otvorena nakon što je uočen

ovaj „trend“, iznesena su tri glavna argumenta protiv upotrebe „kognitivnih pojačivača“ u zdravih ljudi:

1) upotreba je varanje – konzumenti „pametnih lijekova“ dobivaju nepravednu prednost pred nekonzumentima u situacijama koje zahtijevaju demonstraciju kognitivnih sposobnosti;
2) upotreba je neprirodna;
3) upotreba je ilegalna i zapravo se radi o zloupotrebi koja se može izjednačiti sa zloupotrebom droga poput kokaina, heroina, ...

Godine 2008. u prosinačkom izdanju časopisa „Nature“ objavljen je članak pod naslovom „*Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy*“ u kojem su autor Henry Greely i suradnici iznijeli kontra-argumente gore navedenom:

1) ako je primjena „pametnih lijekova“ varanje, onda se varanjem može smatrati i konzumacija kave i plaćanje privatnih poduka budući da se isto radi o metodama koje povećavaju kogniciju i koje stavljaju u prednost osobe koje si ih mogu priuštiti pred osobama koje ne mogu;
2) „pametni lijekovi“ nisu „neprirodniji“ od ostalih „neprirodnih“ sredstava koje smo već prihvatili i kojima se već služimo poput npr. moderne zdravstvene skrbi ili upotrebe računala;
3) tvari se kategoriziraju kao droge i dobivaju svoj status o legalnosti/ilegalnosti ovisno o procjeni koliki stupanj štete mogu nanijeti pojedincu i društvu; primjerice kofein je legalan jer je „bezopasan“, dok je kokain ilegalan jer je „opasan“; pritom zaboravljamo štetu po pojedince i društvo koju legalna sredstva poput nikotina i alkohola sa sobom nose (upravo je takva podjela najveći „paradoks“).

Dok u općoj javnosti glavnu zabrinutost vezano uz provođenje PCE predstavlja pitanje varanja i „fair playa“, znanstvenici i stručnjaci upozoravaju da se veća opasnost krije u sigurnosti primjene. Budući da učinkovitost i sigurnost PCE varira od osobe do osobe, kod primjene PCE u zdravih ljudi i bez postojanja medicinskih indikacija potrebno je dobro procijeniti odnos koristi i rizika. Primjerice, primjena lijekova koji poboljšavaju kognitivno funkcioniranje u osoba s demencijom, a istodobno izazivaju ozbiljne nuspojave, smatrat će se prihvatljivom, dok bi se primjena istih lijekova uz javljanje istih nuspojava u zdravih ljudi smatrala neprihvatljivom. U ovom slučaju najveći problem predstavlja činjenica da „off label“ primjena lijekova u svrhu „kognitivnog pojačavanja“ nije praćena od strane liječnika i drugih

zdravstvenih stručnjaka budući da se radi o ilegalnim radnjama u kojima se lijekovi nabavljaju na „crnom tržištu“, uzimaju na vlastiti rizik i odgovornost, a konzumenti su najčešće laici koji nemaju znanja o farmakologiji i važnosti valjane procjene rizika-koristi pri primjeni lijekova. Henry Greely i suradnici u svom su članku predložili da se navedeni problem riješi educiranjem javnosti kako bi se povećalo razumijevanje teme PCE. Edukaciju bi trebali provoditi liječnici, učitelji, sveučilišni zdravstveni centri i djelatnici (Greely i sur., 2008). Zabrinutosti vezanoj uz PCE doprinosi i činjenica da korišteni lijekovi imaju ovisnički potencijal i da će u budućnosti PCE postati epidemijska pojava. Međutim, studija iz 2015. godine došla je do zaključka da takve tvrdnje nisu opravdane; uočeno je da su zloupotrebi „kognitivnih pojačivača“ sklone osobe koje pokazuju specifičan profil osobnosti koji je uočen i u osoba koje koriste ilegalne droge. Drugim riječima, u zdravih ljudi koji ne pokazuju sklonost ovisničkom ponašanju, primjena „kognitivnih pojačivača“ najvjerojatnije neće izazvati ovisnost (Maier LJ i sur., 2015).

Zaključno, jedan dio javnosti i znanstvenika vidi PCE kao metodu koja može dovesti do napretka ljudske vrste, kojim će se povećati kvaliteta života i produžiti životni period u kojem su ljudi radno sposobni te smatra da bi društvo trebalo započeti proces kojim bi se upotreba „kognitivnih pojačivača“ zakonski odobrila i regulirala te kojim bi se nastojalo maksimizirati pozitivne djelovanje, a minimizirati štetno djelovanje „kognitivnih pojačivača“ (Greely i sur., 2008). Drugi dio izjednačava PCE sa zloupotrebom droga, smatra primjenu „pametnih lijekova“ varanjem te je vidi kao neprirodnu i opasnu intervenciju u prirodne procese kognitivnog funkcioniranja.

5. ZAKLJUČAK

U sklopu ovog rada obrađena je tema farmakoloških (PCE) i nefarmakoloških (NPCE) mogućnosti povećanja kognitivnih funkcija („kognitivni pojačivači“, „pametni lijekovi“). Glavni zaključci su:

- u svrhu PCE najčešće se koriste kofein, ekstrakt biljke Ginkgo biloba, soli amfetamina, metilfenidat i modafinil; soli amfetamina i metilfenidat na tržištu postoje kao lijekovi za liječenje sindroma hiperaktivnosti i poremećaja pažnje (ADHD), dok se modafinil koristi u liječenju narkolepsije; primjena tih tvari izvan odobrenih indikacija nije opravdana i smatra se zlouporabom;
- prevalencija PCE kreće se u rasponu od 1 do 20% i puno je češća u skupinama koje imaju najviše koristi od „kognitivnog dopinga“ poput studenata, srednjoškolaca, kirurga, pilota...;
- učinkovitost PCE je umjerena, ovisi o individualnim faktorima i može se opisati „funkcijom obrnutog slova U“, odnosno pri nižim dozama učinak je primjetan, dok se pri višima gubi;
- NPCE, poput kompjuterskog treninga, tjelovježbe i sl., se pokazao jednako učinkovitim kao PCE;
- javnost smatra PCE nemoralnim, neprirodnim, opasnim, ali i učinkovitijim od NPCE;
- etičnost primjene lijekova i drugih tvari u svrhu poboljšanja kognitivnih funkcija aktualna je tema među znanstvenicima i u javnosti;
- potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova kao „kognitivnih pojačivača“ u zdravih osoba, posebice u djece i adolescenata.

6. LITERATURA

Adderall prescribing information, 2013., https://www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 05.09.2018.

Adderall XR prescribing information, 2013., https://www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 05.09.2018.

Baza lijekova – amphetaminum, 2018., http://www.halmed.hr, pristupljeno 01.08.2018.

Baza lijekova - coffeinum, 2012., http://www.halmed.hr, pristupljeno 02.08.2018.

Baza lijekova – Ginkgo biloba, 2014., http://www.halmed.hr, pristupljeno 30.07.2018.

Baza lijekova – methylphenidatum, 2017., http://www.halmed.hr, pristupljeno 03.08.2018.

Baza lijekova – modafinilum, 2016., http://www.halmed.hr, pristupljeno 06.08.2018

Brain enhacement is wrong, right?, 2008., https://www.nytimes.com, pristupljeno 10.08.2018.

Burgard DA, Fuller R, Becker B, Ferrell R, Dinglasan-Panlilio MJ. Potential trends in attention deficit hyperactivity disorder (adhd) drug use on a college campus: wastewater analysis of amphetamine and ritalinic acid. *The science of the total environment*, 2013, 450, 242-249.

Caviola L, Faber NS. Pills or push-ups? Effectiveness and public perception of pharmacological and non-pharmacological cognitive enhancement. *Frontiers in psychology*, 2015, 6, 1852

College students take ADHD drugs for better grades, 2011., https://edition.cnn.com, pristupljeno 10.08.2018.

Compton WM, Han B, Blanco C, Johnson K, Jones CM. Prevalence and Correlates of Prescription Stimulant Use, Misuse, Use Disorders, and Motivations for Misuse Among Adults in the United States. *Am J Psychiatry*, 2018, 175(8), 741-755.

Dietz P, Striegel H, Franke AG, Lieb K, Simon P, Ulrich R. Randomized response estimates for the 12-month prevalence of cognitive-enhancing drug use in university students. *Pharmacotherapy*, 2013, 33, 44-50.

Dyanavel XR prescribing information, 2017., https://www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 05.09.2018.

Franke AG, Bagusat C, Dietz P, Hoffmann I, Simon P, Ulrich R, Lieb K. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Medicine*, 2013, 11, 102.

Franke AG, Bagusat C, Rust S, Engel A, Lieb K. Substances used and prevalence rates of pharmacological cognitive enhancement among healthy subjects. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 2014a, 264, 83-90.

Franke AG, Heinrich I, Lieb K, Fellgiebel A. The use of Ginkgo biloba in healthy elderly. *Age (Dordr)*, 2014b, 36, 435-444.

Fond G, Micoulaud-Franchi JA, Macgregor A, Richieri R, Miot S, Lopez R, Abbar M, Lancon C, Repantis D. Neuroenhancement in healthy adults, part 1: Pharmaceutical cognitive enhancement: A systematic review. *J Clinic Res Bioeth*, 2015, 6:2

Frati P, Kyriakou C, Del Rio A, Marinelli E, Montanari GM, Zaami S, Busardò FP. Smart drugs and synthetic androgens for cognitive and physical enhancement: revolving doors of cosmetic neurology. *Curr Neuropharmacol*, 2015, 13, 5-11.

Greely H, Sahakian B, Harris J, Kessler RC, Gazzaniga M, Campbell P, Farah MJ. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*, 2008, 456, 702-705.

Human medicines – Peyona, 2015., https://www.ema.europa.eu, pristupljeno 02.08.2018.

Husain M, Mehta MA. Cognitive enhancement by drugs in health and disease. *Trends Cogn Sci*, 2011, 15, 28-36.

Lijek koji je uništio brojne mlade Amerikance: Uz Adderall sam mogao učiti cijelu noć, otrčati 15 km pa pročitati sve dnevne novine. A i smršavio sam, to je bilo lijepo, 2016., https://www.slobodnadalmacija.hr, pristupljeno 09.08.2018.

Mache S, Eickenhorst P, Vitzthum K, Klapp BF, Groenberg DA. Cognitive-enhancing substance use at german universities: frequency, reasons and gender differences. *Wien Med Wochenschr*,2012, 162, 262-271.

Maher B. Poll results: look who's doping. *Nature*, 2008, 452, 674-675.

Maier LJ, Wunderli MD, Vormoos M, Römmelt AT, Baumgartner MR, Seifritz E, Schaub MP, Quendnow BB. Pharmacological cognitive enhancement in healthy individuals: A compensation for cognitive deficits or a question of personality. *PloS One*, 2015, 10, e0129805

Majori S, Gazzani D, Pilati S, Paiano J, Sannino A, Ferrari S, Checchin E. Brain doping: stimulants use and misuse among a sample of Italian college students. *J Prev Med Hyg*, 2017, 58(2), 130-140.

Middendorf E, Poskowsky J, Isserstedt W. Formen der Stresskompensation und Leistungssteigerung bei Studierenden. HISBUS-Befragung zur Verbeitung und zu Mustern von Hirndoping und Medihamentenmissbrauch. HIS Hochschul-Informations-System GmbH, 2012.

Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacol*, 2008, 33(7), 1477-502.

Nehlig A. Is caffeine a cognitive enhancer? *J Alzh dis*, 2010, 20, 85-94.

Novinarka Jutarnjeg iskušala pametnu drogu koja osvaja svijet, 2018., https://www.jutarnji.hr, pristupljeno 09.08.2018.

S „pametnom drogom“ na ispite, 2008., https://www.vecernji.hr, pristupljeno 09.08.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Bilobil forte 80 mg, 2017., http://www.halmed.hr, pristupljeno 30.07.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Concerta, 2017., http://www.halmed.hr, pristupljeno 03.08.2018.

Sažetak opisa svojstava lijeka – Vigifinil, 2016., http://www.halmed.hr, pristupljeno 06.08.2018.

Spencer RC, Devilbiss DM, Berridge CW. The Cognition-Enhancing Effects of Psychostimulants Involve Direct Action in the Prefrontal Cortex. *Biol Psych*, 2015, 77(11), 940–950.

Stanmore E, Stubbs B, Vancampfort D, de Bruin ED, Firth J. The effect of active video games on cognitive functioning in clinical and non-clinical populations: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Neurosc Biobehav Rev*, 2017, 78, 34-43.

Students „should be given smart drugs to get better exam results“, 2009., https://www.telegraph.co.uk, pristupljeno 09.08.2018.

Students used to take drugs to get high. Now they take them to get higher grades, 2015., https://www.theguardian.com, pristupljeno 10.08.2018.

Teter CJ, Mccabe SE, LaGrange K, Cranford JA, Boyd CJ. Illicit use of specific prescription stimulants among college students: prevalence, motives, and routes of administration. *Pharmacother*, 2006, 26, 1501-1510.

Vyvanse prescribing information, 2017., https://www.accessdata.fda.gov, pristupljeno 05.09.2018.

Weisler RH. Safety, efficiency and extended duration of action of mixed amphetamine salts extended-release capsules for the treatment of ADHD. *Exp Opin Pharmacother*, 2005, 6(6), 1003-1018.

What is prohibited in competition – stimulants, 2018., https://www.wada-ama.org, pristupljeno 14.08.2018.

Wilens TE, Adler LA, Adams J, Sgambati S, Rotrosen J, Sawtelle R, Utzinger l, Fusillo S. Misuse and diversion of stimulants prescribed for adhd: a systematic review of the literature. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2008, 47, 21-31.

Wisor J. Modafinil as a catecholaminergic agent: empirical evidence and unaswered questions. *Front Neurol*, 2013, 4:139.

Zloporaba tableta za dobre ocjene, 2012., www.poslovni.hr, pristupljeno 09.08.2018.

7. SAŽETAK / SUMMARY

„Kognitivno pojačavanje“ definira se kao upotreba lijekova i/ili drugih sredstava s ciljem poboljšavanja kognitivnih funkcija, ponajprije pamćenja, pozornosti, kreativnosti i inteligencije (u vidu sposobnosti rješavanja problema) zdravih osoba. Iako se ono može postići i nefarmakološkim mjerama (spavanje, kompjuterski trening, vježbanje), ljudi često posežu za farmakološkim rješenjima poput bezreceptnih pripravaka (kava, energetska pića i tablete ekstrakta Ginkgo bilobe), a u novije vrijeme i za psihostimulativnim lijekovima (amfetamini, metilfenidat, modafinil) koji se propisuju na recept za liječenje ADHD-a i narkolepsije, a koje nabavljaju ilegalno na „crnom tržištu“ lijekova. Takva praksa najčešće se veže za određene društvene skupine poput učenika i studenata, a zabilježene prevalencija farmakološkog „kognitivnog pojačavanja“, ovisno o dizajnu studije, iznosi 1-20%. Učinkovitost također varira od osobe do osobe, a smatra se da je najveća među onima čije su početne koncentracije neurotransmitora dopamina, noradrenalina i serotonina u oređenim regijama mozga niže. S druge strane, u medijima, kao i u javnosti, vlada mišljenje da su „pametni lijekovi“ vrlo učinkoviti, a „kognitivno pojačavanje“ smatra se varanjem. Upotreba lijekova u svrhu poboljšavanja kognitivnih funkcija kontroverzna je tema koja otvara brojna znanstvena i moralna pitanja koja za sada ostaju neodgovorena: treba li se upotreba „pametnih lijekova“ legalizirati i bi li legalizacija donijela napredak društva; kakve zdravstvene posljedice (osobito za mlađe ljude) takva praksa sa sobom nosi, može li se procijeniti kod koga bi korist od primjene bila veća od štete, koje bi korake trebalo poduzeti da se javnost educira o ovoj temi itd. Potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova kao „kognitivnih pojačivača“.

Cognitive enhancement is defined as use of drugs and/or other means with the aim to improve the cognitive functions of healthy subjects, in particular memory, attention, creativity and intelligence (intended as problem solving ability) in the absence of any medical indication. Although it can be achieved by non-pharmacological measurements (sleeping, computer training, exercising), people often tend to reach for pharmacological solutions like OTC substances (coffee, energy drinks and Ginkgo biloba extract pills), and most recently, psychostimulant drugs (amphetamines, methylphenidat, modafinil) perscribed by doctors for treatment of ADHD and narcolepsy, which are obtained illegaly from a „black market". This kind of practice is usually associated with certain social groups like pupils and students with prevalence rates between 1 and 20%, depending on the design of study. Efficiency of pharmacological cognitive enhancement (PCE) also differs among individuals and appears to be the highest in those whose initial neurotransmiter (dopamine, norepinephrine and serotonin) concentrations are low. On the other hand, media, as well as public, sees „smart drugs" as highly efficient and considers PCE to be cheating. Using drugs to inhance cognitive performance is a controversial subject that opens up many scientific and moral questions, which, for now, stay unaswered: should the use of „smart drugs" be legalized and would legalization lead to social progress, what kind of health consequences (especially on young people) would PCE have, having in mind differences in efficiancy among individuals, how would it be determined in which individuals would the benefit of PCE be bigger than risks, which steps should be taken to educate the public etc. Further research about efficiancy and safety of use of drugs as cognitive enhancers is needed.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za farmakologiju
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

Kognitivni doping – (ne)farmakološke mogućnosti povećanja kognitivnih funkcija

Doroteja Gazdek

SAŽETAK

„Kognitivno pojačavanje“ definira se kao upotreba lijekova i/ili drugih sredstava s ciljem poboljšavanja kognitivnih funkcija, ponajprije pamćenja, pozornosti, kreativnosti i inteligencije (u vidu sposobnosti rješavanja problema) zdravih osoba. Iako se ono može postići i nefarmakološkim mjerama (spavanje, kompjuterski trening, vježbanje), ljudi često posežu za farmakološkim rješenjima poput bezreceptnih pripravaka (kava, energetska pića i tablete ekstrakta Ginkgo bilobe), a u novije vrijeme i za psihostimulativnim lijekovima (amfetamini, metilfenidat, modafinil) koji se propisuju na recept za liječenje ADHD-a i narkolepsije, a koje nabavljaju ilegalno na „crnom tržištu“ lijekova. Takva praksa najčešće se veže za određene društvene skupine poput učenika i studenata, a zabilježene prevalencija farmakološkog „kognitivnog pojačavanja“, ovisno o dizajnu studije, iznosi 1-20%. Učinkovitost također varira od osobe do osobe, a smatra se da je najveća među onima čije su početne koncentracije neurotransmitora dopamina, noradrenalina i serotonina u određenim regijama mozga niže. S druge strane, u medijima, kao i u javnosti, vlada mišljenje da su „pametni lijekovi“ vrlo učinkoviti, a „kognitivno pojačavanje“ smatra se varanjem. Upotreba lijekova u svrhu poboljšavanja kognitivnih funkcija kontroverzna je tema koja otvara brojna znanstvena i moralna pitanja koja za sada ostaju neodgovorena: treba li se upotreba „pametnih lijekova“ legalizirati i bi li legalizacija donijela napredak društva; kakve zdravstvene posljedice (osobito za mlađe ljude) takva praksa sa sobom nosi, može li se procijeniti kod koga bi korist od primjene bila veća od štete, koje bi korake trebalo poduzeti da se javnost educira o ovoj temi itd. Potrebna su daljnja istraživanja o učinkovitosti i sigurnosti primjene lijekova kao „kognitivnih pojačivača“.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 34 stranica, 6 grafičkih prikaza, 0 tablica i 45 literaturnih navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: Kognitivni doping, pametni lijekovi, amfetamini, metilfenidat, modafinil, kofein, Ginkgo biloba, nefarmakološko „kognitivno pojačavanje“, zloupotreba

Mentor: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Lidija Bach-Rojecky**, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Živka Juričić, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta*
Dr. sc. Mario Jug, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: rujan 2018.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Pharmacology
A. Kovačića 1, 10000 Zagreb, Croatia
ili druga adresa

Diploma thesis

Cognitive enhancement – (non)pharmacological possibilities of enhancing cognitive functions

Doroteja Gazdek

SUMMARY

Cognitive enhancement is defined as use of drugs and/or other means with the aim to improve the cognitive functions of healthy subjects, in particular memory, attention, creativity and intelligence (intended as problem solving ability) in the absence of any medical indication. Although it can be achieved by non-pharmacological measurements (sleeping, computer training, exercising), people often tend to reach for pharmacological solutions like OTC substances (coffee, energy drinks and Ginkgo biloba extract pills), and most recently, psychostimulant drugs (amphetamines, methylphenidat, modafinil) perscribed by doctors for treatment of ADHD and narcolepsy, which are obtained illegaly from a „black market". This kind of practice is usually associated with certain social groups like pupils and students with prevalence rates between 1 and 20%, depending on the design of study. Efficiency of pharmacological cognitive enhancement (PCE) also differs among individuals and appears to be the highest in those whose initial neurotransmiter (dopamine, norepinephrine and serotonin) concentrations are low. On the other hand, media, as well as public, sees „smart drugs" as highly efficient and considers PCE to be cheating. Using drugs to inhance cognitive performance is a controversial subject that opens up many scientific and moral questions, which, for now, stay unaswered: should the use of „smart drugs" be legalized and would legalization lead to social progress, what kind of health consequences (especially on young people) would PCE have, having in mind differences in efficiancy among individuals, how would it be determined in which individuals would the benefit of PCE be bigger than risks, which steps should be taken to educate the public etc. Further research about efficiancy and safety of use of drugs as cognitive enhancers is needed.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 34 pages, 6 figures, 0 tables and 45 references. Original is in Croatian language.

Keywords: Cognitive enhancement, smart drugs, amphetamines, methylphenidat, modafinil, caffeine, Ginkgo biloba, nonpharmacological cognitive enhancement, abuse

Mentor: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Lidija Bach-Rojecky**, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Živka Juričić, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Mario Jug, **Ph.D.** *Associate Professor*, University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: September 2018.