

Erazem Bahčič¹, Mojca Kržan²

Akademski doping: farmakološka sredstva za krepitev kognicije

Academic Doping: Pharmaceutical Cognitive Enhancers

IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: akademski doping, kognitivni ojačevalci, nootropiki, metilfenidat, modafinil, zloraba, nepravilna raba

Kognitivni ali akademski doping zadnji dve desetletji pridobiva na zanimanju in odpira številna vprašanja na področju medicine, nevroznanosti, psihofarmakologije in etike. V širšem pomenu gre pri akademskem dopingu za prizadevanja sicer zdravih ljudi, da bi z določenimi, običajno farmakološkimi intervencijami, izboljšali svoje kognitivne sposobnosti in jih pomaknili na suprafiziološko raven. Učinkovine, po katerih posegajo zdravi ljudje, so večinoma nootropiki ali kognitivni ojačevalci – gre za zdravila na recept (metilfenidat, modafinil itd.), ki imajo dokazane ugodne učinke pri bolnikih s kognitivnimi primanjkljaji, manj pa je znanega o njihovi uporabi pri zdravih ljudeh. V dosedaj objavljeni literaturi obstajajo deljena mnenja o njihovi učinkovitosti, uporabi in varnosti v populaciji zdravih ljudi. V ospredje te tematike so velikokrat postavljeni študenti, pri katerih je glede na ameriške podatke prevalenca zlorabe nootropikov med 6,9 in 35,5 %. Medtem ko nekatere raziskave ugotavljajo ugodne učinke nootropikov na zmogljivost v določenih kognitivnih domenah ali pri reševanju specifičnih nalog, spet druge kažejo, da je njihov učinek zanemarljiv, ga sploh ni ali pa celo, da nootropiki lahko delujejo škodljivo na kognitivne sposobnosti. Trenutno se zdi, da bi bil njihov učinek lahko odvisen tudi od naravnih danosti oz. človekovih bazalnih kognitivnih sposobnosti. Nenazadnje akademski doping odpira tudi mnoga vprašanja glede etičnosti uporabe oz. zlorabe nootropikov, izvora viška zdravil na recept in morebitnih nevarnosti z vidika zasvoljivosti ter novih učinkovin, ki posnemajo delovanje že uveljavljenih nootropikov.

ABSTRACT

KEY WORDS: academic doping, cognitive enhancers, nootropics, methylphenidate, modafinil, abuse, misuse

Cognitive or academic doping has garnered increasing attention over the last two decades, raising numerous questions in the fields of medicine, neuroscience, psychopharmacology, and ethics. The term refers to the efforts of otherwise healthy individuals to enhance their cognitive abilities beyond normal physiological levels through certain,

¹ Erazem Bahčič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

² Prof. dr. Mojca Kržan, dr. med., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana

usually pharmacological, interventions. The most commonly used substances are nootropics or cognitive enhancers – prescription drugs such as methylphenidate, modafinil, and others, which have demonstrated beneficial effects in patients with cognitive deficits, however far less is known about their use in healthy individuals. To date, there is little consensus about their efficacy, usage, and safety in healthy people. College students are often foregrounded in the discussion of nootropic abuse, with the prevalence of use among students estimated to be between 6.9% and 35.5%. While some studies have found beneficial effects of nootropics on performance in specific cognitive domains or during specific cognitive tasks, others have suggested that their effect is negligible, non-existent or even that nootropics may have a detrimental effect on cognitive abilities. At present, it seems that their effect might also depend on natural endowments or baseline cognitive abilities. Furthermore, academic doping raises important ethical questions, including concerns about the fairness of using nootropics in healthy individuals, the origins of prescription drug surpluses, and potential risks related to addiction and the emergence of new substances that mimic the effects of established nootropics.

UVOD

Pričakovanja današnje družbe do posameznika, ki naj bi se v življenju neprestano izpopolnjeval, dosegal vedno boljše (in hkrati nič manj kot izjemne) rezultate ter z mero prefinjenosti ob študiju ali karieri usklajeval ostala področja življenja, so visoka. Napredek je rezultat dela, truda ter vedno večje storilnosti in produktivnosti, kar hkrati vodi v vedno večje obremenitve. V športu, kjer je cilj zmagati, se nekateri posamezniki odločijo za spodbudo oz. bližnjico do uspeha, poznano kot doping. Za preprečevanje športnega dopinga se v svetu namenja veliko denarja in se ga tudi strogo preganja. Poleg tega ima v javnosti termin izrazito negativen prizvok, dopingiranje pa športnika povsem diskreditira. Nekoliko drugače je z dopingom na ostalih področjih, kjer so bolj kot fizične v ospredje postavljene kognitivne sposobnosti. Kognitivni ali akademski doping trenutno predstavlja sivo območje, ki v zadnjih dveh desetletjih pridobiva zanimanje in prepoznavnost ter odpira mnoge dileme na področju medicine, farmacije in etike. V ospredje te problematike so pogosto postavljeni študenti, ki si z določenimi učinkovinami skušajo olajšati pot do aka-

demskega uspeha. Še zdaleč pa ne gre le za akademske dosežke; o tem pričajo raziskave, v katerih so že leta 1940 preučevali vpliv enega izmed nootropikov, modafinila, na sposobnosti vojaških pilotov (1). Z razvojem e-športov, kamor spadajo pretežno računalniške igrice, je bilo le vprašanje časa, kdaj se bodo nootropiki pojavili tudi na odrih e-tekmovalcev. Da gre za zapleteno in razmisleka vredno vprašanje, priča tudi odločitev organizatorjev enega izmed večjih e-tekmovalcev, Electronic Sports League One (ESL One), kjer so leta 2015 v Kölnu prvič v zgodovini naključnim tekmovalcem vzeli vzorec sline in ga testirali za prisotnost nootropikov (2). Pri 80 tekmovalcih in 250.000 ameriških dolarjih glavne nagrade organizatorji niso želeli tvegati, da bi ta prišla v roke komu z nedovoljeno prednostjo. V medijih je izboljševanje kognicije pri zdravih ljudeh pogosto prikazano kot nekaj neizogibnega, zaželenega in skoraj nujnega, če se želimo po načelih evolucije razvijati naprej. Trenutno obstaja mnogo učinkovin, od dolgo poznanih naravnih do sintetičnih, ki bi bile lahko uporabne za krepitev kognitivnih sposobnosti zdravih ljudi. Ta članek se osredotoča na dve učinkovini, ki spadata med doslej najbolj raziskane na

področju krepitev kognicije, to sta metilfenidat in modafinil.

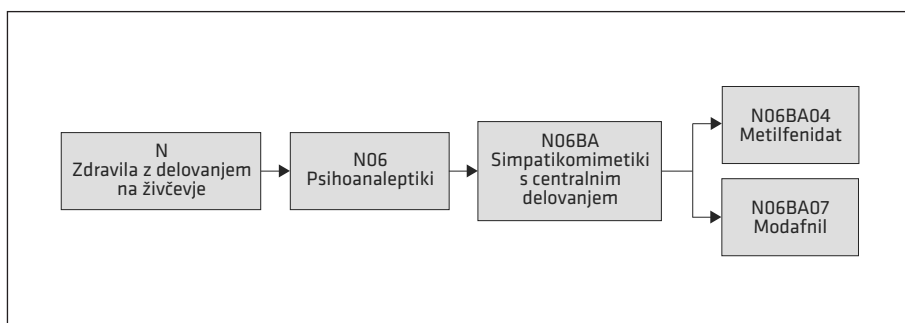
FARMAKOLOŠKA SREDSTVA ZA KREPITEV KOGNICIJE

Farmakološka sredstva za krepitev kognicije (FSK) imenujemo tudi kognitivni ojačevalci (angl. *cognitive enhancers*), nootropiki ali pametne droge. To so snovi z biološkim učinkom ali zdravila, ki so sposobna okrepiti kognitivne sposobnosti in so indicirana v primerih kognitivnih primanjkljajev. Takšna zdravila naj bi bila s kliničnega vidika ljudem dostopna le z receptom ob natančno določenih indikacijah, v realnosti pa se jih poslužujejo tudi povsem zdravi ljudje, da bi dvignili kognicijo nad svojo običajno raven.

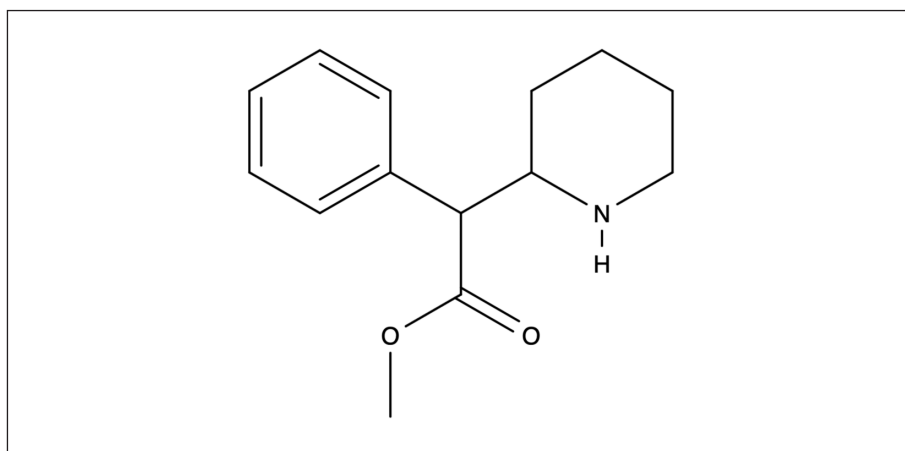
Metilfenidat in modafinil po anatomsko-terapevtsko-kemični klasifikaciji spadata med simpatikomimetike s centralnim delovanjem (N06BA; slika 1) (3).

Metilfenidat

Metilfenidat je psihostimulans, ki se uporablja za zdravljenje hiperkinetične motnje (angl. *attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) in narkolepsije (4, 5). Generično ime zdravila je tvorjenka iz njegovega IUPAC (The International Union of Pure and Applied Chemistry) imena (metil 2-fenil-2-(piperidin-2il)acetat). Prvič ga je sintetiziral Leandro Panizzon leta 1944, deset let kasneje ga je pod imenom Ritalin® patentiralo farmacevtsko podjetje CIBA® (6, 7). Po



Slika 1. Anatomsko-terapevtsko-kemična klasifikacija metilfenidata in modafinila (3).



Slika 2. Struktura metilfenidata (6). Slika je bila izdelana s programom MolView.

prenehanju veljavnosti patenta je metilfenidat začelo proizvajati več podjetij v različnih farmacevtskih oblikah (8). Metilfenidat je po strukturi zelo podoben kateholaminom, le da ima namesto aminoskupine piperidinski obroč (slika 2) (6). V Sloveniji metilfenidat lahko predpiše zdravnik specialist pedopsihiater, psihiater ali nevrolog po postavljeni diagnozi ADHD, po uvedbi lahko zdravilo predpisujejo tudi družinski zdravniki in pediatri. Na domačem tržišču je metilfenidat registriran kot Ritalin 10 mg tablete® in Concerta (18, 36 ali 54 mg) tablete s podaljšanim sproščanjem®, transdermalna farmacevtska oblika v Sloveniji ni registrirana (9).

Farmakodinamika metilfenidata

Metilfenidat deluje podobno kot kokain, saj se veže na dopaminski prenašalec (angl. *dopamine transporter*, DAT) in zavre ponovni privzem dopamina v nevron (10). Prav tako se veže na noradrenalinski prenašalec (angl. *norepinephrine transporter*, NET) in zavre ponovni privzem noradrenalina v nevron (11). V osrednjem živčevju (OŽ) torej metilfenidat tekmuje s kateholamini za vezavo na DAT in NET ter ju zavira, kar se odrazi v večji sinaptični koncentraciji obeh živčnih prenašalcev (12). Volkow in sodelavci so v raziskavi ugotovili, da je za zavoro 50 % DAT v OŽ potreben odmerek 0,25 mg/kg *per os* apliciranega metilfenidata, medtem ko je za enakovreden učinek na NET potreben večji odmerek metilfenidata (11, 13). Nekatere raziskave so pokazale agonistični učinek metilfenidata na serotoninске receptorje 1A, v literaturi pa je opisan tudi neposredni vpliv metilfenidata na adrenergične receptorje α_2 , s čimer naj bi metilfenidat povečal vzdržnost možganske skorje (14–17). Slednje je podkrepljeno z ugotovitvijo, da idazoksan, antagonist adrenergičnih receptorjev α_2 , izniči ugodne učinke metilfenidata na kognitivne sposobnosti (17). Raziskava, ki je s funkcionalno MR preverjala učinke

metilfenidata pri zdravih moških na reševanje nalog vizualne pozornosti in delovnega spomina, je pokazala, da pod vplivom metilfenidata pride do povečane aktivacije možganske skorje, predvsem parietalnega in prefrontalnega režnja, ter zmanjšane aktivnosti insule in zadnje cingulate skorje (18).

Farmakokinetika metilfenidata

Farmakokinetične lastnosti metilfenidata so odvisne od farmacevtske oblike. Najpogostejše gre za metilfenidatijev klorid v obliki tablet (Ritalin® in Concerta®). Učinkovina se lahko aplicira tudi kot transdermalni obliž (Daytrana®).

Absorpcija

Metilfenidat se najpogostejše aplicira *per os* v obliki tablet s takojšnjim (Ritalin®) ali podaljšanim sproščanjem (Concerta®). Po zaužitju se v obliki metilfenidatijevega klorida hitro absorbira. Pri tabletah s takojšnjim sproščanjem je maksimalna plazemska koncentracija (angl. *peak plasma concentration*, $C_{\max}$) dosežena v 1–3 urah (19). Zaradi obsežnega učinka prvega prehoda skozi jetra je biološka uporabnost zdravila v obliki tablet s takojšnjim sproščanjem majhna in se močno razlikuje med posamezniki; od 11 do 52 % (20).

Metilfenidat v obliki tablet s podaljšanim sproščanjem (Concerta®) se sprošča iz osmotsko nadzorovanega dostavnega sistema (angl. *osmotic-controlled release oral delivery system*, OROS), pri čemer se 22 % odmerka sprosti takoj (v 1 uri), 78 % pa postopoma (v naslednjih 6–7 urah) (21). Pri obliki OROS je ne glede na velikost odmerka $C_{\max}$ dosežena v 6–10 urah po zaužitju (22). Pri transdermalnem sistemu Daytrana® se biološka uporabnost razlikuje glede na mesto aplikacije obliža, in sicer je večja na boku kot na lopatici (23).

Porazdelitev

Metilfenidat se v manjši meri (okrog 15 %) veže na plazemske beljakovine (24). Je dobro

lipidotopen in zlahka prehaja krvno-možgansko pregrado; razmerje med koncentracijo metilfenidata v možganih in v krvi znaša 3,4 : 1 (25). Porazdelitveni volumen (angl. *volume of distribution*, V_d) zdravila Ritalin® je pri otrocih okrog 20 l/kg, pri zdravih odraslih pa je V_d po intravenski dozi znašal 2,23 l/kg (20). Za OROS velja, da se pri odraslih plazemska koncentracija metilfenidata znižuje eksponentno (22).

Presnova

Presnova metilfenidata primarno poteka v jetrih. Razgradi ga karboksilesteraza CES1A1, encim, ki izvede deesterifikacijo in metilfenidat pretvori v neaktivno ritalinsko kislino (26). Zelo majhna količina metilfenidata (okrog 2%) se v procesih mikrosomalne oksidacije in konjugacije pretvori tudi v druge, manj pomembne in prav tako farmakološko neaktivne presnove (25, 27).

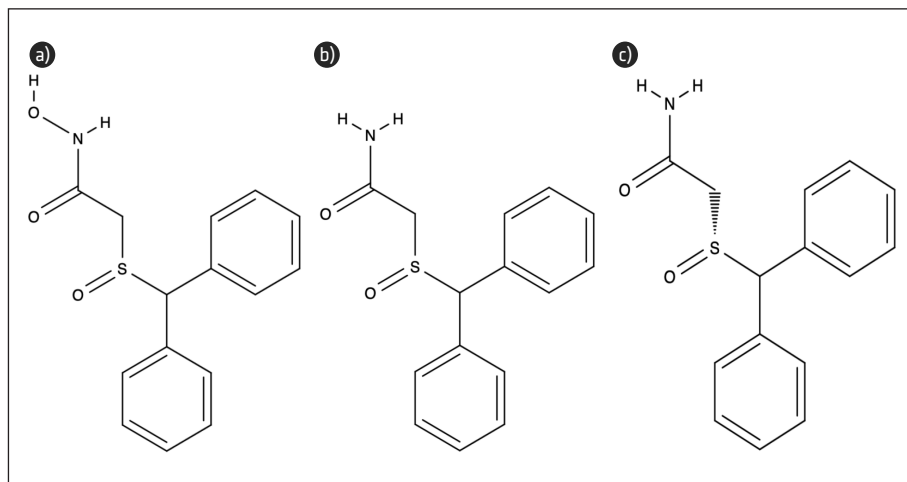
Izločanje

Do 97 % odmerka, zaužitega *per os*, se izloči z urinom, preostanek pa z blatom, oboje v 48–96 urah (20). Večina odmerka se izloči z urinom v obliki ritalinske kisline

(75–91 %), manjši delež pa v obliki ostalih metabolitov (25). Nespremenjenega se z urinom izloči manj kot 1 % metilfenidata (20). Razpolovni čas je različen glede na rezultate različnih raziskav in znaša 2–4 ure (28).

Modafinil

Modafinil je evgeroik oz. snov, ki spodbuja budnost, in se uporablja za zdravljenje narkolepsije in idiopatske prekomerne zaspanosti (29). Učinkovit je tudi pri zdravljenju prekomerne zaspanosti ob sindromu obstruktivne spalne apneje in motnjah spanja zaradi izmenskega dela (30, 31). Modafinil so prvič sintetizirali v Franciji leta 1974, ko je farmacevtsko podjetje Laboratoire L. Lafon skupaj z nevroznanstvenikom in raziskovalcem Michelom Jouvetom razvilo učinkovino adrafinil, šibek stimulans OŽ, ki se v telesu metabolizira v modafinil (32, 33). Poleg modafinila (Provigil®) je od leta 2007 v ZDA za uporabo odobren tudi armodafinil (Nuvigil®), R-enantiomera modafinila (slika 3) (33). V Sloveniji je na voljo modafinil (Altasomil®) v obliki 100 mg tablet in se lahko predpiše le za narkolepsijo po priporočilu somnologa z Inštituta za klinično nevrofiziologijo Nevrološke klinike



Slika 3. Strukture: adrafinila (a), modafinila (b) in armodafinila (c) (32, 33). Slika je bila izdelana s programom MolView.

Univerzitetnega kliničnega centra (UKC) Ljubljana (34).

Farmakodinamika modafinila

Mehanizem delovanja modafinila še ni popolnoma pojasnjen. Ena izmed možnosti je delovanje modafinila na adrenergične receptorje $\alpha 1$, saj antagonisti adrenergičnih receptorjev $\alpha 1B$ pri miših zavrejo njegove učinke (35). V hipotalamusu in amigdali modafinil poveča izražanje gena *c-fos*, produkt katerega služi kot označevalec nevronske aktivnosti (36). Prav tako modafinil vpliva na ravni γ -aminomaslene kisline in serotonina ter uravnava delovanje hipokretinskega oz. oreksinergičnega sistema v hipotalamusu in s tem tudi uravnava delovanje histaminergičnih nevronov (37, 38). Več dosedanjih raziskav je pokazalo, da je prav oreksinergični sistem ključen pri ohranjanju budnosti, kar ločuje modafinil od ostalih stimulansov OŽ, ki svoje učinke posredujejo predvsem z uravnavanjem dopaminergičnega in noradrenergičnega sistema (39, 40).

Mehanizem delovanja modafinila torej še ni popolnoma razjasnjen, pomembno vlogo pri posredovanju njegovih učinkov pa naj bi imeli tudi mezencefalični dopaminski nevroni (41).

Farmakokinetika modafinila

Absorpcija

Modafinil je slabo vodotopen, zato se po *per os* vnosu absorbira le 40–65 % odmerka (42). C_{max} doseže po 2–4 urah, vendar se ta lahko podaljša za eno uro, če se zdravilo zaužije skupaj s hrano (43). Raziskave so pokazale, da ima modafinil večjo biološko uporabnost pri ženskah kot pri moških, saj po enkratnem 200 mg odmerku ženske dosežejo višjo C_{max} (42).

Porazdelitev

Modafinil se v 60 % veže na plazemske beljakovine, predvsem na albumine (43). Raziskave so pokazale, da modafinil v terapevtskih odmerkih ne izpodrine varfarina

z albuminov kljub zmerni vezavi na plazemske beljakovine (44). V_d znaša okrog 0,8 l/kg, kar je malo več kot volumen vode v telesu (45).

Presnova

Primarno mesto pretvorbe so jetra, v presnovi so udeleženi predvsem esteraze in citokrom P450 (angl. *cytochrome P450*, CYP) 3A4. Glavna presnovka, ki ju zaznamo v plazmi, sta modafinilijeva kislina (nastane z esterazami) in modafinilijev sulfon (sodeluje CYP 3A4), ki nimata farmakološke aktivnosti (46). Razpolovni čas S-enantiomera je krajši (4–6 ur), R-enantiomera pa daljši (okrog 15 ur) (45).

Izločanje

V nespremenjeni obliki se z urinom izloči 5 % ali manj modafinila (42). V raziskavi, kjer so uporabili radioaktivno označen modafinil, so v 11 dneh po aplikaciji odmerka zaznali večino celokupne radioaktivnosti v urinu (80 %) in le malo v blatu (1 %), kar nam pove, da se metaboliti modafinila v veliki večini izločajo z urinom (46). Glavni metabolit v urinu je predstavljala modafinilijeva kislina (35 % odmerka pri moških in 51 % pri ženskah), precej manj je bilo ostalih metabolitov (42, 43).

VERJETNOST ZLORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Metilfenidat terapevtske učinke posreduje predvsem posredno. Zaradi zvišane zunajcelične koncentracije dopamina je povečana stimulacija dopaminskih receptorjev na vseh tarčnih mestih, tudi v mezolimbicni progii oz. sistemu nagrajevanja (47). Zaradi domneve, da je metilfenidat možno precej enostavno zlorabiti, se je več raziskav poglobilo v subjektivne učinke, o katerih so poročali uporabniki metilfenidata po zaužitju zdravila (48). Metilfenidat je pri preiskovancih izzval občutke stimulacije, pozitivne, večje pozornosti, užitka in želje,

da bi zdravilo prejeli ponovno (49, 50). Podobne občutke sta izzvala tudi d-amfetamin in metamfetamin, kar kaže na to, da ima metilfenidat zaradi podobnega delovanja tudi določeno verjetnost zlorabe in lahko povzroči zasvojenost (51). Poleg tega socialna omrežja in mediji nemalokrat opisujejo stimulanse ali nootropike z izrazi, kot so »doping za možgane« (angl. *brain doping*), »pametna zdravila« (angl. *smart drugs*) in »zdravila za učenje« (angl. *study drugs*) ter jih predstavljajo kot zdravila, ki lahko izboljšajo spomin, povečajo zbranost in pozornost ter omogočajo lažje učenje, čeprav obstaja malo dokazov, da imajo nootropiki pri zdravih preiskovancih iz nemško govorečih evropskih držav ugodne učinke na kognicijo (52–54).

Tudi nekatere osebe z ADHD so pripravljene dati ali prodati svoja zdravila, ki jih lahko zlorabijo zdravi ljudje v želji po izboljšanju kognitivnih sposobnosti. Upadhyaya in sodelavci v raziskavi poročajo, da je 29 % študentov iz ZDA, ki imajo ADHD, dalo ali prodalo svoja zdravila drugim osebam, prav tako je to v raziskavi, ki so jo izvedli Aldridge in sodelavci, enako naredilo 16,6 % vprašanih odraslih bolnikov z ADHD iz ZDA (55, 56).

PREVALENCA NEPRAVILNE RABE IN ZLORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Oseba brez diagnosticirane ADHD lahko pride do metilfenidata na več različnih načinov, najpogosteje s simuliranjem simptomov ali nakupom zdravila na črnem trgu (57). V eni izmed raziskav je namreč 43,8 % ameriških študentov poročalo, da so vsaj enkrat v življenju dali oz. prodali ali kupili stimulans na recept (58). Ameriška Uprava za storitve na področju zlorabe substanc in duševnega zdravja (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SAMHSA) je v poročilu za leto 2022 ugotovila, da je 1,5 % Američanov, starih 12 ali

več let, zlorabljal metilfenidat in modafinil. Še posebej je izstopala starostna skupina 18–25 let, kjer je bil odstotek zlorabe najvišji, in sicer 3,7 % (59). Njihovi podatki so skladni s številnimi predhodnimi raziskavami, ki so potrdile, da je največ zanimanja za zlorabo teh zdravil predvsem med srednješolci in študenti v času preverjanj znanja (60–62). Pregled več raziskav na populaciji študentov v ZDA je pokazal, da je prevalenca uporabe FSK v namene akademskega dopinga 6,9–35,5 % (63). Zdaleč pa zloraba teh nootropikov ni omejena na mlade. Franke in sodelavci so v raziskavi leta 2013 ugotovili, da je skoraj 20 % izmed vprašanih 1145 kirurgov vsaj enkrat v življenju uporabilo stimulans na recept za izboljšanje svojih kognitivnih sposobnosti (54). Spletna anketa znanstvene revije *Nature* je pokazala, da je 20 % anketirancev vsaj enkrat v življenju uporabilo FSK. 62 % anketirancev je zaužilo metilfenidat, 44 % pa modafinil (natančneje, Provigil®). Tretjino teh farmakološko aktivnih snovi so anketiranci kupili na spletu, preostanek pa so predstavljala zdravila, izdana na recept (64).

V Sloveniji Nacionalni inštitut za javno zdravje (NIJZ) letno izdaja Poročilo o porabi zdravil, predpisanih na recept. V letu 2023 je bilo izdanih 8290 receptov za metilfenidat osebam v starosti 0–19 let, kar je 753 receptov več kot leta 2022. Največ prejemnikov je bilo iz koroške in podravske regije. Med letoma 2020 in 2023 se je število predpisanih receptov prejemnikom v starosti 0–19 let povečalo za 2455, kar je več kot razlika med letoma 2012 in 2018 (65). Za modafinil podatki (še) ne obstajajo. Iz poročila NIJZ za leto 2023 lahko ugotovimo, da se poraba metilfenidata v Sloveniji veča, žal pa nimamo informacije o nepravilni rabi ali zlorabi zdravila.

Eden redkih, ki se je v Sloveniji ukvarjal z izzivi na področju uporabe FSK pri zdravih ljudeh, je bil dr. Toni Pustovrh. V letu 2014 je s spletnim vprašalnikom

preverjal, kakšna je prevalenca uporabe FSK med študenti različnih fakultet Univerze v Ljubljani. Verjetno ni presenetljivo, da so se v največjem številu odzvali študentje Medicinske fakultete v Ljubljani (174 od 445 anketirancev). 27 (6,1 %) študentov je poročalo, da so že uporabili FSK, kot sta metilfenidat in modafinil, da bi si izboljšali koncentracijo, spomin, budnost ali mirnost med učenjem. Samo štirje študenti izmed 27, ki so na uporabo FSK odgovorili pritrdilno, so zdravilo dobili na recept na podlagi prej postavljene diagnoze. Zanimiv je tudi podatek, da je bila večina uporabnikov FSK ženskega spola (19 študentk), manjšina (8 študentov) pa moškega (66).

UČINKI FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE PRI ZDRAVIH LJUDEH

Rezultati raziskav, ki so preučevale, kako FSK vplivajo na reševanje vsakodnevnih večplastnih težav, so mešani, učinkovitost FSK pri zdravih ljudeh v splošnem ostaja še nerazjasnjena.

Elliott in sodelavci so pri 28 zdravih moških preučevali vpliv metilfenidata na prostorski delovni spomin in načrtovanje, za kar so uporabili baterijo nevropsiholoških testov iz Cambridgea (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery, CANTAB) in nekatere druge teste, ki so jih preiskovanci izvedli dvakrat v razmiku 1–2 tednov. Naloge CANTAB se sicer uporabljajo za nevropsihološko oceno bolnikov po resekciji sprednjega možganskega režnja (40). Izkazalo se je, da je imel metilfenidat ugodne učinke predvsem na izvršilne funkcije pri spoprijemanju z novimi nalogami in izzivi, nasprotno pa je oslabil že pridobljene sposobnosti za reševanje enakih nalog (67).

Battleday in Brem sta v sistematičnem pregledu proučila pet raziskav, kjer so na zdravih in spočitih preiskovancih preizkušali učinke modafinila pri reševanju zapletenih nalog. Vseh pet raziskav je pokazalo

ugodne učinke modafinila na kognicijo. Pri preiskovancih so potrdili večjo točnost, hitrejšo učenje, okrepljeno pozornost in boljši spomin. Po drugi strani so raziskave, ki so uporabljale predvsem preproste kognitivne teste, dale neskladne rezultate; vpliv modafinila na motoriko in ustvarjalnost je bil zanemarljiv, na učenje in spomin pa mešan (68).

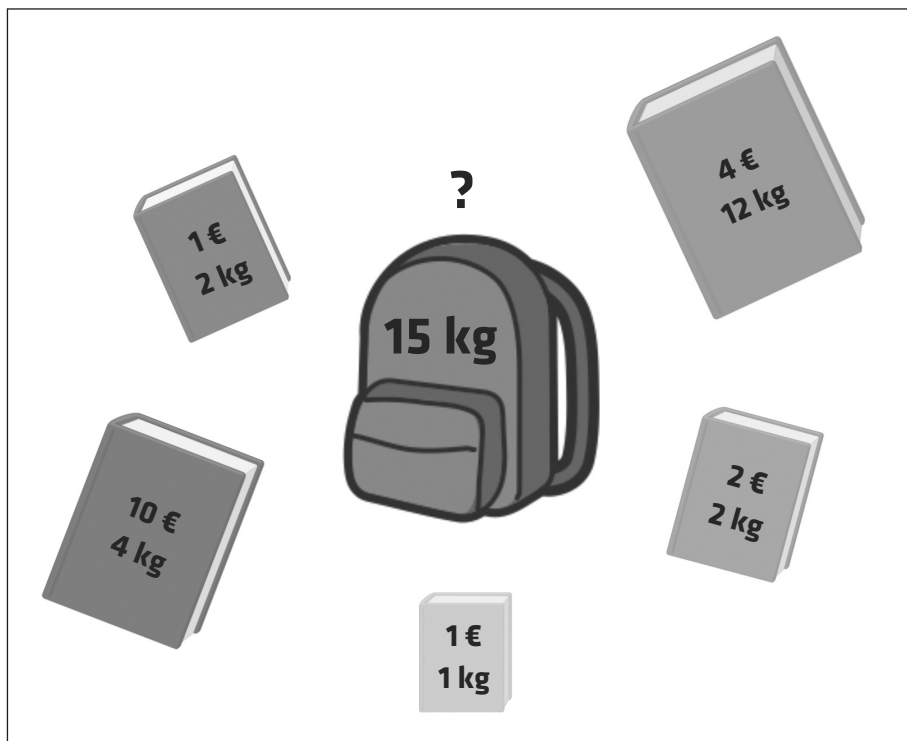
Bowman in sodelavci so v svoji raziskavi preverjali vpliv modafinila in metilfenidata na reševanje preproste težave nahrbtnika (angl. *knapsack problem*). Preiskovance pod vplivom zdravil so primerjali s preiskovanci, ki so pred reševanjem naloge zaužili placebo. Princip naloge (težava nahrbtnika) temelji na nahrbtniku z omejitvijo nosilne mase. Preiskovanec mora vanj zlagati predmete, od katerih ima vsak določeno maso in pripisano vrednost. Cilj naloge je, da preiskovanec najbolje izkoristi dano maso nahrbtnika in z zlaganjem predmetov vanj doseže čim višjo vrednost, ne da bi presegel omejitve mase nahrbtnika (slika 4). Ne samo da metilfenidat in modafinil nista vplivala na sposobnost preiskovancev, da so prišli do pravilne rešitve, temveč so preiskovanci pod vplivom metilfenidata ali modafinila v povprečju dosegali nižje vrednosti nahrbtnika, porabili več časa pri posamezni nalogi in izvedli več premikov predmetov v nahrbtnik ter iz njega. Avtorje je zanimalo tudi, kako kakovostni so ti premiki, kar so opredelili kot produktivnost – povprečno povečanje v vrednosti nahrbtnika na posamezen premik. Ugotovili so, da se je produktivnost statistično značilno zmanjšala pri preiskovancih pod vplivom metilfenidata in modafinila (69).

Podobno so ugotovili v dvojno slepi randomizirani, s placebom nadzorovani raziskavi, ki so jo izvedli Franke in sodelavci. Zanimalo jih je, ali metilfenidat in modafinil vplivata na rezultate pri šahu, kognitivno zahtevni nalogi. Analizirali so igro 39 šahistov; vsak je pod vplivom določene

snovi (metilfenidat, modafinil, kofeina ali placebo) odigral 20 časovno omejenih iger, skupno torej vsak posameznik 80 iger, proti računalniškemu programu, ki je bil nastavljen na enako težavnost kot ocenjene sposobnosti šahista. Za zmago so prejeli 1 točko, za poraz 0 točk, remi jim je prinesel polovico točke. Analiza vseh odigranih iger je pokazala, da so preiskovanci pod vplivom FSK sicer dosegli višje število točk, a razlika s placebo ni bila statistično značilna. Poglavitna ugotovitev pri šahistih, ki so bili pod vplivom FSK, je bil daljši refleksijski čas (tj. čas med dvema potezama), še posebej v bolj zapletenih delih igre (10–20. poteza). Izkazalo se je, da so ti igralci ravno zaradi podaljšane refleksijskega časa v zahtevnejšem delu šahovske partije statistično značilno več iger

izgubili zaradi izteka časa. Šele ko so raziskovalci iz analize izključili igre, ki so jih preiskovanci izgubili zaradi pretečenega nastavljenega časa, se je pokazala statistično značilna večja razlika v točkah med preiskovanci pod vplivom FSK in tistimi, ki so prejeli placebo. Raziskovalci so zaključili, da FSK poslabšajo izvršilne funkcije pri osebah, ki počasneje razmišljajo, in pri preiskovancih pod časovnim pritiskom (70).

Longitudinalna raziskava, ki je tri leta spremljala povprečno oceno 898 študentov v ZDA, je pokazala, da metilfenidat, modafinil in ostali nootropiki ali stimulansi verjetno niso primerni za izboljšanje akademskih dosežkov. Nihče izmed študentov, udeleženih v raziskavo, ni imel diagnoze ADHD. Edina skupina, ki je statistično pomembno izboljšala svoje povprečje, so



Slika 4. Shema naloge preproste težave nahrbtnika. Okrog nahrbtnika z omejitvijo nosilne mase so predmeti z različno težo in vrednostjo v €. Cilj preiskovanca je napolniti nahrbtnik tako, da bo imel največjo možno vrednost, ne da bi presegel omejitev nahrbtnika. Slika je bila izdelana z orodjem BioRender.

bili abstinenti (tisti, ki FSK niso uživali), medtem ko v različnih skupinah uživalcev FSK, ne glede na pogostnost jemanja, niso zaznali statistično značilne razlike v povprečni oceni. Avtorji so poudarili, da na povprečno oceno vpliva veliko število dejavnikov. Prav tako je več dosedanjih raziskav ugotovilo pozitivno povezavo med zlorabo FSK in zlorabo ostalih substanc, kot so marihuana, alkohol in ostala zdravila. Zloraba FSK za izboljšanja akademskih dosežkov je verjetno eden izmed škodljivih mehanizmov, ki se je kot rešilne bilke oklepejo študenti, ki so že predhodno imeli težave z ocenami (71).

Nekaj dosedanjih raziskav je pokazalo, da je učinek FSK na kognicijo posameznih preiskovancev odvisen predvsem od njihovih naravnih oz. bazalnih kognitivnih sposobnosti (72–74). Te raziskave so preiskovance pred testiranjem razdelile v tiste z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo in tiste z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo. V vseh raziskavah so ugotovili, da je imela preiskovana učinkovina (modafinil, metilfenidat ali deksamfetamin) pozitivne učinke na kognicijo predvsem pri osebah z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo, medtem ko je zmogljivost pri osebah z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo ostala nespremenjena ali se je celo poslabšala. Podobno so Metha in sodelavci v raziskavi pokazali, da je metilfenidat največje izboljšanje prostorskega delovnega spomina povzročil ravno pri osebah z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo (75). To bi lahko preprosto razložili s predpostavko, da pri slednjih obstaja več manevrskega prostora za izboljšavo kognitivnih sposobnosti. Past takšne razdelitve se skriva predvsem v izredni zapletenosti kognicije pri človeku. Četudi preiskovance ustrezno razdelimo na nizko in visoko zmogljive na podlagi predhodno rešenega kognitivnega testa, se je treba zavedati, da večina preprostih kognitivnih testov preizkuša le eno izmed podskupin kognicije, npr. delo-

vni spomin. Pomembno je poudariti, da je preiskovanec lahko opredeljen kot oseba z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo pri testiranju ene izmed domen kognicije, a je morda oseba z visoko zmogljivostjo pri kateri izmed ostalih domen (76).

Intelligenčni količnik

Randall in sodelavci so preverjali vpliv 100 mg in 200 mg modafinila na reševanje določenih kognitivnih testov pri 89 zdravih študentih. Na podlagi nacionalnega bralnega testa za odrasle (National Adult Reading Test) so študente predhodno razdelili v dve skupini; tiste z nizkim inteligenčnim količnikom (IK) in tiste z višjim IK. Zanimivo je, da so se pri reševanju testa hitrega procesiranja vizualnih informacij (Rapid Visual Information Processing Test, RVT test), risanja ure in Stroopovega testa pod vplivom modafinila v primerjavi s placebom statistično značilno bolje odrezali preiskovanci iz skupine z nižjim IK, medtem ko v skupini z višjim IK ni bilo moč opaziti razlik, če so preiskovanci prejeli modafinil ali placebo. Pri osebah z nižjim IK lahko opazimo ugodni vpliv modafinila (77).

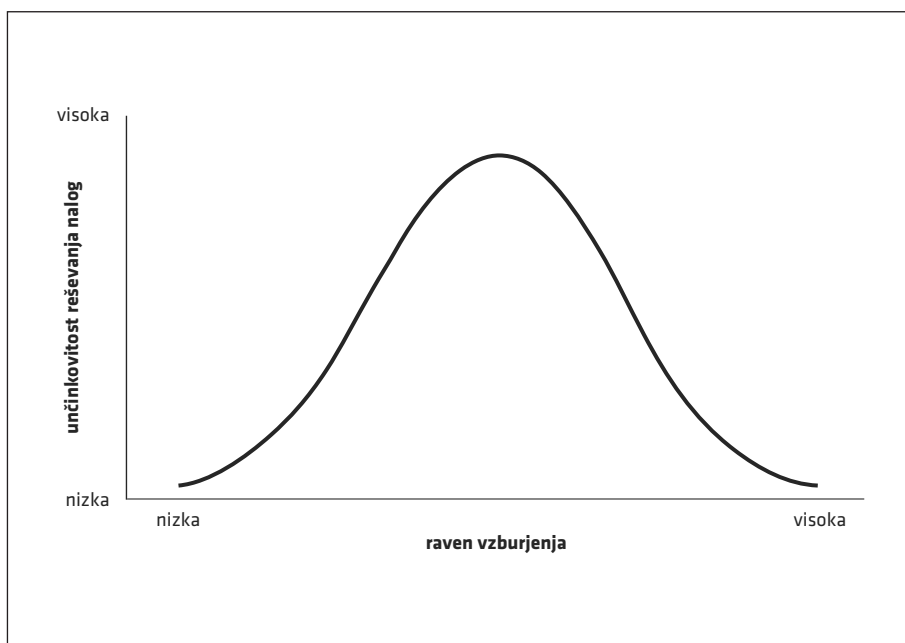
Učinek stropa

Iz zgoraj navedenega je moč sklepati, da zdravi preiskovanci z visokimi bazalnimi kognitivnimi sposobnostmi oz. visokim IK naletijo na učinek stropa (maksimalnega učinka), ko nadaljnje izboljšanje kognicije ni več mogoče. Slednje so v svoji raziskavi ugotovili tudi Müller in sodelavci, ki so preučevali učinke modafinila pri zdravih in spočitih preiskovancih. Avtorji so menja, da bi bili poskusi izboljšanja kognicije pri osebah z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo brez pridružene bolezni ali eksperimentalno povzročenega primanjkljaja OŽ verjetno neuspešni, ne glede na to, katero zdravilo iz skupine FSK bi uporabili (72). Možno pa je, da bi z večanjem zapletenosti oz. težavnosti nalog odkrili ugodne učinke FSK tudi pri teh preiskovancih.

Slednje temelji na predpostavki, da če obstaja prostor za izboljšanje zmogljivosti pri določeni nalogi, je verjetnost, da se bodo pokazali ugodni učinki FSK, večja (76). V zvezi s tem Battleday in Brem v sistematičnem pregledu izpostavljata, da so običajno uporabljeni testi za oceno kognitivnih sposobnosti (npr. CANTAB) pri zdravih ljudeh v resnici namenjeni zaznavanju kognitivnega upada pri bolezenskih stanjih. Vzrok neustreznosti preprostih psihometričnih in kognitivnih testov morda leži v njihovi premajhni občutljivosti, da bi zaznali ugodne učinke FSK na kognicijo pri zdravih osebah. Zaradi učinka stropa bi lahko pri interpretaciji rezultatov napačno sklepali, da določena učinkovina nima učinka na kognitivne sposobnosti, vendar bi se ta razkril, ko bi pod drobnogled vzeli le tiste preiskovance, ki spadajo v skupino oseb z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo (68).

Yerkes-Dodsonova zvonasta krivulja

Več raziskav je presenetljivo pokazalo, da so se osebe z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo na kognitivnih testih pod vplivom FSK odrezale slabše, kot če so prejele placebo (69, 78, 79). Ta fenomen je zanimiv in se ga ne da pojasniti z učinkom stropa oz. pomanjkanjem prostora za izboljšavo (76). Leta 1908 sta Robert Mearns Yerkes in John Dillingham Dodson prvič opisala razmerje med vzburjenjem (angl. *arousal*) in kognitivno zmogljivostjo pri reševanju določene naloge. Zanimalo ju je, kako moč električnega stimulusa (intenziteta kazenskega elektrošoka) vpliva na hitrost učenja pri miših. V poskusu so miši morale ločiti med svetlejšo in temnejšo škatlo ter izbrati svetlejšo, da ne bi bile kaznovane z elektrošokom. Za uspešno opravljen naloge je morala miš tri dni zapored, vsak dan desetkrat (skupno tridesetkrat),



Slika 5. Grafični prikaz Yerkes-Dodsonovega zakona za reševanje zapletenejših nalog, ki prikazuje, da je za optimalno reševanje zapletenejših nalog potrebna optimalna raven vzburjenja. Premalo ali preveč vzburjenja otežuje reševanje (80). Slika je bila izdelana z orodjem BioRender.

izbrati svetlejšo škatlo. Raziskovalca sta prilagajala svetlost v obeh škatlah in na ta način nadzorovala zapletenost naloge. V lažjem preizkusu so morale miši ločiti med dvema škatlama z zelo različno svetlostjo, pri čemer se je čas naučene spretnosti linearno nižal z večanjem moči električnega stimulusa. V težjem delu preizkusa so morale miši ločiti med dvema škatlama z zelo podobno svetlostjo, kar je povzročilo, da je graf časa učenja v odvisnosti od moči električnega stimulusa privzel obliko zvona oz. narobe obrnjene črke U (slika 5). Njuni rezultati so bili podlaga za Yerkes-Dodsonov zakon, ki predstavlja osnovni temelj razumevanja vpliva stresa in vznburjenja na proces učenja. Ta pravi, da je pri reševanju enostavnih, preprostih nalog, kjer je potrebna le povečana pozornost, vznburjenje vselej koristno. Nasprotno je pri reševanju težjih, zapletenejših nalog, kjer mora biti pozornost usmerjena na več spremenljivk in se je hkrati treba še odločati, koristna optimalna raven vznburjenja. Premalo ali preveč vznburjenja se izrazi kot manjša učinkovitost pri reševanju zapletenejših nalog (80).

Za optimalno reševanje nalog je potrebna tudi optimalna koncentracija kateholaminov v prefrontalni možganski skorji. Učinkovini metilfenidat in modafinil zvišata koncentracijo kateholaminov v OŽ. Za optimalno kognitivno zmogljivost je torej najustreznejša srednja vrednost kateholaminov v možganih (t. i. srednja raven vznburjenja) (81). de Jongh in sodelavci za to vidijo dva možna vzroka (76):

- Učinkovina ima hormetični odnos med odmerkom in odzivom, ki se kaže kot narobe obrnjena črka U.
- Učinki so odvisni od bazalnih kognitivnih sposobnosti preiskovanca.

V prvem primeru manjši odmerki zdravila povečajo, večji pa zavrejo kognitivne sposobnosti. Gre za posplošitev, saj je odnos mnogo bolj zapleten. Nekateri avtorji so

mnenja, da ima vsaka kognitivna domena svojevrstno krivuljo odmerek-odziv. V praksi to predstavlja oviro pri uporabi FSK v namene krepitev kognicije pri zdravih ljudeh, saj lahko en odmerek hkrati izboljša eno kognitivno domeno in poslabša drugo (82).

V drugem primeru so učinki odvisni od tega, ali je preiskovanec oseba z nizko ali visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo. Osebi z nizko bazalno kognitivno zmogljivostjo FSK dvigne raven kateholaminov (raven vznburjenja) na optimalno vrednost in izboljša kognitivno zmogljivost. Osebe z visoko bazalno kognitivno zmogljivostjo imajo že bazalno raven svojih kateholaminov v optimalnem področju, zato jih dodatno zvišanje premakne na desni, padajoči del krivulje, kjer je kognitivna zmogljivost okrnjena v primerjavi z njihovimi bazalnimi sposobnostmi (76).

Te ugotovitve kažejo, da FSK povprečnih ali odličnih kognitivnih sposobnosti morda ne morejo izboljšati, lahko pa izboljšajo zmogljivost oseb s podpovprečnimi kognitivnimi sposobnostmi.

ZLORABA IN PREPREČEVANJE ZLORABE

Za snovi, ki delujejo na dopaminergični sistem, je znano, da po daljši uporabi izgubljajo učinek. Zato za doseganje pričakovanega učinka posamezniki posegajo po vedno večjih odmerkih FSK in/ali dodajo druga zdravila in/ali rekreativne substance. Dodatno nevarnost predstavljajo nove psihoaktivne substance, ki stalno večajo nabor učinkovin s podobnim delovanjem (83).

Podatki o raziskavah preprečevanja zlorabe stimulansov v Evropi so skopi. Ameriška Uprava za hrano in zdravila (Food and Drug Administration, FDA) je že leta 2019 objavila javni dokument o zlorabi stimulansov OŽ oz. nootropikov, v katerem je od strokovnjakov, ki delujejo na tem področju, zahtevala tudi mnenje o farmaceutskih oblikah FSK, ki bi preprečevale zlo-

rabo učinkovin, kot so metilfenidat, modafinil itd. (84). Te farmacevtske oblike bi uporabnikom zaradi posebnega načina sproščanja nootropikov preprečevale nepravilno rabo ali zlorabo zdravila (angl. *abuse-deterrent formulations*). Do sedaj so bile farmacevtske oblike, ki preprečujejo zlorabo zdravila, razvite predvsem na področju opioidnih analgetikov, novejša raziskava pa preučuje možnost njihove uporabe tudi pri nootropikih (85). V ZDA zloraba metilfenidata in ostalih stimulansov predstavlja perečo javnozdravstveno težavo, pri kateri je ključnega pomena preventiva (56). Trenutno se preučuje dejavnike tveganja za zlorabo metilfenidata, psihosocialne intervencije in razvoj novih farmacevtskih oblik, ki preprečujejo zlorabo zdravila (86).

V eni izmed raziskav na miših so ugotovili, da sočasna aplikacija naltreksona izniči učinke metilfenidata na možganske centre za nagrado, ne da bi zmanjšala njegov terapevtski učinek (87). Medtem ko farmacevtske oblike metilfenidata s podaljšanim sproščanjem že predstavljajo zametke farmacevtske oblike, ki preprečuje zlorabo zdravila, Shellenberg in sodelavci menijo, da bi zlorabo in nepravilno rabo najbolj učinkovito preprečevala farmacevtska oblika s podaljšanim sproščanjem, pri kateri bi se učinkovina absorbirala izključno ob zaužitju zdravila *per os* (86, 88).

VARNOST UPORABE FARMAKOLOŠKIH SREDSTEV ZA KREPITEV KOGNICIJE

Žal ni zanesljivih podatkov o varnosti jemanja sredstev za izboljšanje kognicije pri zdravih ljudeh niti po enkratnem niti po ponavljajočem jemanju. V raziskavi, kjer so primerjali pojav neželenih učinkov pri skupini 205 preiskovancev, ki so prejeli metilfenidat, s skupino 209 preiskovancev, ki so prejeli placebo, so ugotovili naslednje neželene učinke metilfenidata: zmanjšan apetit, suha usta, palpitacije, okužbe prebavil, razdraženost, nemir, pre-

komerno potenje, tahikardija in izguba telesne mase (89). Koren in Korn sta v raziskavi izračunala relativno tveganje za nenadno srčno smrt zaradi jemanja metilfenidata, po njunih izračunih znaša 1,46 (7 smrti na milijon študentov, ki uživajo metilfenidat) (90).

Najpogostejši neželeni učinki modafinila so glavobol, slabost, tesnoba in nespečnost. Ugotovili so, da dolgotrajnejše jemanje modafinila lahko privede do zlorabe preko istih nevrobioloških mehanizmov kot pri drugih psihotropnih snoveh (stimulatorjih OŽ) (89).

Znano je, da dolgotrajno povečevanje adrenergične, dopaminergične in glutaminergične stimulacije v možganih in izven njih lahko privede do srčno-žilnih (motnje ritma, nenadna srčna smrt), nevroloških (zgodnji pojav nevrodegenerativnih bolezni) in duševnih (bolezni odvisnosti) zapletov.

ZAKLJUČEK

Kateholamini, predvsem dopamin in noradrenalin ter zdravila, ki posegajo v nevronske mreže teh dveh živčnih prenašalcev, imajo zapleten vpliv na kognitivne funkcije.

Visoka družbena pričakovanja in želja po večji storilnosti predstavljajo eno izmed gonilnih sil raziskovanja na področju krepitve kognitivne funkcije zdravih ljudi, kar se je do sedaj izkazalo za zapleteno in večplastno vprašanje, ki nima enostavnega odgovora. Verjetno lahko trdimo, da bo natančnejše poznavanje učinkov farmakoloških sredstev, kot sta metilfenidat in modafinil, prineslo večjo suverenost stroke glede njihovega predpisovanja, ko se že pojavljajo pritiski, da naj se FSK predpisuje tudi drugače zdravim osebam, ki težje izpolnjujejo zahtevne akademske in delovne naloge. Morebitna neučinkovitost teh dveh zdravil pa bi lahko odprla pot za iskanje novih tarč in novih zdravil ali za preizkušanje obstoječih zdravil (npr. antidementivov) za nove indikacije.

V prihodnosti se bodo raziskave verjetno osredotočile na zapletenejše naloge in teste, ki bodo v čim večji meri poskušali posnemati vsakodnevne situacije z namenom, da bi se učinki farmakoloških sredstev za krepitev kognicije pokazali v čim bolj realni luči. Treba se je zavedati, da gre pri tovrstnih raziskavah za popolnoma novo populacijo; drugačno od tiste, v katero je bilo usmerjenih veliko do sedaj opravljenih raziskav na področju krepitev kognitivnih sposobnosti.

Uporaba nootropikov pri zdravih ljudeh pa spodbuja tudi mnoga etična vprašanja. Ali je etično sprejemljivo, da posamezniki, ki težje izpolnjujejo visoka družbena pri-

čakovanja, tako rekoč izsiljujejo, da se jim predpisujejo FSK, ali posegajo po samopredpisovanju FSK in s tem tvegajo poznejše zdravstvene zaplete? Ali je etično sporno opravljanje akademskih in delovnih nalog pod vplivom FSK ter kdo, če in kdaj naj to preverja? Na koncu se ponuja vprašanje, ali lahko družba zahteva opravljanje nalog, ki so prezahtevne za velik del posameznikov.

Nadaljnje raziskave na vseh področjih FSK in nove oblike kognitivnega testiranja bodo potrebne, da bomo lahko natančneje opredelili vpliv FSK na kognicijo zdravih ljudi in odgovorili na mnoga medicinska in etična vprašanja, ki se nam ob tem porajajo.

LITERATURA

1. Caldwell JA, Smythe NK, Caldwell JL, et al. The effects of modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: A UH-60 helicopter simulator study. Aircrew Health and Performance Division [internet]. Fort Rucker (Alabama): U.S. Army Aeromedical Research Laboratory; c1999 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: <https://doi.apa.org/doi/10.1037/e445122005-001>
2. Dance A. Smart drugs: A dose of intelligence. *Nature*. 2016; 531 (7592): S2–3. doi:10.1038/531S2a
3. JAZMP: ATC 2024 [internet]. Ljubljana: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke; c2024 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: https://www.jazmp.si/fileadmin/datoteke/dokumenti/SRZH/ATC_2024.pdf
4. Tarrant N, Roy M, Deb S, et al. The effectiveness of methylphenidate in the management of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in people with intellectual disabilities: A systematic review. *Res Dev Disabil*. 2018; 83: 217–32. doi:10.1016/j.ridd.2018.08.017
5. Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L, et al. European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *J Sleep Res*. 2021; 30 (6): e13387. doi:10.1111/jsr.13387
6. Panizzon L. La preparazione di piridil- e piperidil-arilacetoni-trili e di alcuni prodotti di trasformazione (Parte Ia). *Helv Chim Acta*. 2004; 27 (1): 1748–56. doi:10.1002/hlca.194402701222
7. Morton WA, Stockton GG. Methylphenidate abuse and psychiatric side effects. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2000; 2 (5): 159–64. doi:10.4088/pcc.v02n0502
8. Wenthur CJ. Classics in chemical neuroscience: Methylphenidate. *ACS Chem Neurosci*. 2016; 7 (8): 1030–40. doi:10.1021/acschemneuro.6b00199
9. MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ: Centralna baza zdravil – metilfenidat [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2024 [citirano 2024 Sep 13]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_metilfenidat*\)&SearchOrder=4&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_metilfenidat*)&SearchOrder=4&SearchMax=301)
10. Ferris RM, Tang FL, Maxwell RA. A comparison of the capacities of isomers of amphetamine, deoxypipradrol and methylphenidate to inhibit the uptake of tritiated catecholamines into rat cerebral cortex slices, synaptosomal preparations of rat cerebral cortex, hypothalamus and striatum and into adrenergic nerves of rabbit aorta. *J Pharmacol Exp Ther*. 1972; 181 (3): 407–16.
11. Gatley SJ, Pan D, Chen R, et al. Affinities of methylphenidate derivatives for dopamine, norepinephrine and serotonin transporters. *Life Sci*. 1996; 58 (12): 231–9. doi:10.1016/0024-3205(96)00052-5
12. Kuczenski R, Segal DS. Effects of methylphenidate on extracellular dopamine, serotonin, and norepinephrine: Comparison with amphetamine. *J Neurochem*. 1997; 68 (5): 2032–7. doi:10.1046/j.1471-4159.1997.68052032.x
13. Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al. Dopamine transporter occupancies in the human brain induced by therapeutic doses of oral methylphenidate. *Am J Psychiatry*. 1998; 155 (10): 1325–31. doi:10.1176/ajp.155.10.1325
14. Markowitz JS, DeVane CL, Pestreich LK, et al. A comprehensive in vitro screening of d-, l-, and dl-threo-methylphenidate: An exploratory study. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006; 16 (6): 687–98. doi:10.1089/cap.2006.16.687
15. Markowitz JS, DeVane CL, Ramamoorthy S, et al. The psychostimulant d-threo-(R,R)-methylphenidate binds as an agonist to the 5HT(1A) receptor. *Pharm*. 2009; 64 (2): 123–5.
16. Andrews GD, Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacol*. 2006; 31 (3): 594–601. doi:10.1038/sj.npp.1300818
17. Gamo NJ, Wang M, Arnsten AFT. Methylphenidate and atomoxetine enhance prefrontal function through α 2-adrenergic and dopamine D1 receptors. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2010; 49 (10): 1011–23.
18. Tomasi D, Volkow ND, Wang GJ, et al. Methylphenidate enhances brain activation and deactivation responses to visual attention and working memory tasks in healthy controls. *NeuroImage*. 2011; 54 (4): 3101–10. doi:10.1016/j.jaac.2010.06.015
19. Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clin Pharmacokinet*. 1999; 37 (6): 457–70. doi:10.2165/00003088-199937060-00002
20. Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. Product monograph: Ritalin [internet]. Quebec: Novartis Pharmaceuticals Canada Inc.; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/cite_this/attachments/files/000/004/483/original/Health_Canada_-_Ritalin.PDF?1556050208
21. Keating GM, McClellan K, Jarvis B. Methylphenidate (OROS formulation). *CNS Drugs*. 2001; 15 (6): 495–500, 501–3. doi:10.2165/00023210-200115060-00006

22. USP Monographs: Methylphenidate Hydrochloride Extended-Release Tablets [internet]. Rockville: United States Pharmacopeia – National Formulary; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: https://doi.usp.org/USPNF/USPNF_M52731_09_01.html
23. Keating GM. Methylphenidate transdermal system: In attention-deficit hyperactivity disorder in adolescents. *CNS Drugs*. 2011; 25 (4): 333–42. doi:10.2165/11206730-000000000-00000
24. Hungund BL, Perel JM, Hurwic MJ, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in hyperkinetic children. *Br J Clin Pharmacol*. 1979; 8 (6): 571–6. doi:10.1111/j.1365-2125.1979.tb01046.x
25. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: Studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther*. 1974; 191 (3): 535–47.
26. Aoyama T, Kotaki H, Honda Y, et al. Kinetic analysis of enantiomers of threo-methylphenidate and its metabolite in two healthy subjects after oral administration as determined by a gas chromatographic-mass spectrometric method. *J Pharm Sci*. 1990; 79 (6): 465–9. doi:10.1002/jps.2600790602
27. Wargin W, Patrick K, Kilts C, et al. Pharmacokinetics of methylphenidate in man, rat and monkey. *J Pharmacol Exp Ther*. 1983; 226 (2): 382–6.
28. Gualtieri CT, Wargin W, Kanoy R, et al. Clinical studies of methylphenidate serum levels in children and adults. *J Am Acad Child Psychiatry*. 1982; 21 (1): 19–26. doi:10.1097/00004583-198201000-00005
29. Bastuji H, Jouvet M. Successful treatment of idiopathic hypersomnia and narcolepsy with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988; 12 (5): 695–700. doi:10.1016/0278-5846(88)90014-0
30. Arnulf I, Homeyer P, Garma L, et al. Modafinil in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: A pilot study in 6 patients. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 1997; 64 (2): 159–61. doi:10.1159/000196661
31. Czeisler CA, Walsh JK, Roth T, et al. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder. *N Engl J Med*. 2005; 353 (5): 476–86. doi:10.1056/NEJMoa041292
32. Billiard M, Broughton R. Modafinil: Its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. *Sleep Med*. 2018; 49: 69–72. doi:10.1016/j.sleep.2018.05.027
33. Lu J, Wang X, Yang S, et al. Doping control analysis for adrafinil and its major metabolites in human urine. *Rapid Commun Mass Spectrom*. 2009; 23 (11): 1592–600. doi:10.1002/rcm.4044
34. MZ, JAZMP, ZZS, NIJZ: Centralna baza zdravil – modafinil [internet]. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Zavod za zdravstveno zavarovanje Slovenije, Nacionalni inštitut za javno zdravje; c2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: [http://www.cbz.si/cbz/bazaz-dr2.nsf/Search?SearchView&Query=\(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_modafinil*\)6&SearchOrder=46&SearchMax=301](http://www.cbz.si/cbz/bazaz-dr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSEZNAMUCINKNAZIV%5D=_modafinil*)6&SearchOrder=46&SearchMax=301)
35. Stone EA, Cotecchia S, Lin Y, et al. Role of brain alpha 1B-adrenoceptors in modafinil-induced behavioral activity. *Synapse*. 2002; 46 (4): 269–70. doi:10.1002/syn.10127
36. Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, et al. 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): 95–8. doi:10.1016/s0304-3940(97)00962-2
37. Ferraro L, Antonelli T, Beggiato S, et al. The vigilance promoting drug modafinil modulates serotonin transmission in the rat prefrontal cortex and dorsal raphe nucleus. Possible relevance for its postulated antidepressant activity. *Mini Rev Med Chem*. 2013; 13 (4): 478–92. doi:10.2174/1389557511313040002
38. Ishizuka T, Sakamoto Y, Sakurai T, et al. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett*. 2003; 339 (2): 143–6. doi:10.1016/s0304-3940(03)00006-5
39. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitam Horm*. 2012; 89: 259–78. doi:10.1016/B978-0-12-394623-2.00014-7
40. Lin JS, Roussel B, Akaoka H, et al. Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res*. 1992; 591 (2): 319–26. doi:10.1016/0006-8993(92)91713-o
41. Yang YF, Dong H, Shen Y, et al. Mesencephalic dopamine neurons are essential for modafinil-induced arousal. *Br J Pharmacol*. 2021; 178 (24): 4808–25. doi:10.1111/bph.15660
42. Wong YN, King SP, Simcoe D, et al. Open-label, single-dose pharmacokinetic study of modafinil tablets: Influence of age and gender in normal subjects. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39 (3): 281–8. Doi: 10.1177/009127009903900312
43. Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, et al. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Medicam Actual* [internet]. 1996 [citirano 2024 Sep 14]; 32: 327–37. Dosegljivo na: <https://www.semanticscholar.org/paper/PHARMACOKINETIC-PROFILE-OF-MODAFINIL-Moachon-Kanmacher/6af57124a8b038ab407be65a56c681aba8098688>

44. Robertson P, Hellriegel ET, Arora S, et al. Effect of modafinil at steady state on the single-dose pharmacokinetic profile of warfarin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002; 42 (2): 205–14. doi:10.1177/0091270022011120
45. Wong YN, Simcoe D, Hartman LN, et al. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 1999; 39 (1): 30–40. doi:10.1177/00912709922007534
46. Thomson. Physicians' desk reference 2008 [internet]. Montvale (NJ): Thomson PDR; c2007 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <http://archive.org/details/physiciansdeskre08mont>
47. Volkow ND, Ding YS, Fowler JS, et al. Is methylphenidate like cocaine? Studies on their pharmacokinetics and distribution in the human brain. *Arch Gen Psychiatry*. 1995; 52 (6): 456–63. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950180042006
48. Clemow DB, Walker DJ. The potential for misuse and abuse of medications in ADHD: A review. *Postgrad Med*. 2014; 126 (5): 64–81. doi:10.3810/pgm.2014.09.2801
49. Rush CR, Essman WD, Simpson CA, et al. Reinforcing and subject-rated effects of methylphenidate and d-amphetamine in non-drug-abusing humans. *J Clin Psychopharmacol*. 2001; 21 (3): 273–86. doi:10.1097/00004714-200106000-00005
50. Rush CR, Baker RW. Behavioral pharmacological similarities between methylphenidate and cocaine in cocaine abusers. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2001; 9 (1): 59–73. doi:10.1037/1064-1297.9.1.59
51. Sevak RJ, Stoops WW, Hays LR, et al. Discriminative stimulus and subject-rated effects of methamphetamine, d-amphetamine, methylphenidate, and triazolam in methamphetamine-trained humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009; 328 (3): 1007–18. doi:10.1124/jpet.108.147124
52. Schifano F, Catalani V, Sharif S, et al. Benefits and harms of 'smart drugs' (nootropics) in healthy individuals. *Drugs*. 2022; 82 (6): 633–47. doi:10.1007/s40265-022-01701-7
53. Greeley H, Sahakian B, Harris J, et al. Towards responsible use of cognitive-enhancing drugs by the healthy. *Nature*. 2008; 456 (7223): 702–5. doi:10.1038/456702a
54. Franke AG, Bagusat C, Dietz P, et al. Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. *BMC Med*. 2013; 11: 102. doi:10.1186/1741-7015-11-102
55. Upadhyaya HP, Rose K, Wang W, et al. Attention-deficit/hyperactivity disorder, medication treatment, and substance use patterns among adolescents and young adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2005; 15 (5): 799–809. doi:10.1089/cap.2005.15.799
56. Aldridge AP, Kroutil LA, Cowell AJ, et al. Medication costs to private insurers of diversion of medications for attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacoeconomics*. 2011; 29 (7): 621–35. doi:10.2165/11584590-000000000-00000
57. Clemow DB. Misuse of Methylphenidate. *Curr Top Behav Neurosci*. 2017; 34: 99–124. doi:10.1007/7854_2015_426
58. Schultz NR, Silvestri MM, Correia CJ. Diversion of prescription stimulants among college students: an initial investigation of injunctive norms. *Addict Behav*. 2017; 65: 264–8. doi: 10.1016/j.addbeh.2016.08.022
59. Substance Abuse and Mental Health Services Administration (2023): Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2022 national survey on drug use and health (HHS Publication No. PEP23-07-01-006, NSDUH Series H-58) [internet]. Rockville: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2023 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/reports/rpt42731/2022-nsduh-nnr.pdf>
60. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. The use, misuse and diversion of prescription stimulants among middle and high school students. *Subst Use Misuse*. 2004; 39 (7): 1095–116. doi:10.1081/ja-120038031
61. McCabe SE, Knight JR, Teter CJ, et al. Non-medical use of prescription stimulants among US college students: Prevalence and correlates from a national survey. *Addiction Abingdon Engl*. 2005; 100 (1): 96–106. doi:10.1111/j.1360-0443.2005.00944.x
62. McCabe SE, Teter CJ, Boyd CJ. Medical use, illicit use, and diversion of abusable prescription drugs. *J Am Coll Health*. 2006; 54 (5): 269–78. doi:10.3200/JACH.54.5.269-278
63. Partridge BJ, Bell SK, Lucke JC, et al. Smart drugs 'as common as coffee': Media hype about neuroenhancement. *PloS One*. 2011; 6 (11): e28416. doi:10.1371/journal.pone.0028416
64. Maher B. Poll results: Look who's doping. *Nature*. 2008; 452 (7188): 674–5. doi:10.1038/452674a
65. Kostnapfel T, Albrecht T, eds. Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2023 [internet]. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2024 [citirano 2024 Sep 14]. Dosegljivo na: <https://nizj.si/wp-content/uploads/2024/05/Zdravila-na-recept-2023-Final-9.5.2024.pdf>
66. Pustovrh T. Pharmaceutical cognitive enhancement among Slovenian university students. *Teorija in praksa: revija za družbena vprašanja* [internet]. Ljubljana: Univerza v Ljubljani; c2014 [citirano 2024 Sep 14]; 51 (5): 832–49, 997. Dosegljivo na: <https://repozitorij.uni-lj.si/IzpisGradiva.php?id=85342>

67. Elliott R, Sahakian BJ, Matthews K, et al. Effects of methylphenidate on spatial working memory and planning in healthy young adults. *Psychopharmacology (Berl)*. 1997; 131 (2): 196–206. doi:10.1007/s002130050284
68. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015; 25 (11): 1865–81. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.028
69. Bowman E, Coghill D, Murawski C, et al. Not so smart? 'Smart' drugs increase the level but decrease the quality of cognitive effort. *Sci Adv*. 2023; 9 (24): eadd4165. doi:10.1126/sciadv.add4165
70. Franke AG, Gränsmark P, Agricola A, et al. Methylphenidate, modafinil, and caffeine for cognitive enhancement in chess: A double-blind, randomised controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27 (3): 248–60. doi:10.1016/j.euroneuro.2017.01.006
71. Arria AM, Caldeira KM, Vincent KB, et al. Do college students improve their grades by using prescription stimulants nonmedically? *Addict Behav*. 2017; 65: 245–9. doi:10.1016/j.addbeh.2016.07.016
72. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, et al. Effects of modafinil on working memory processes in humans. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004; 177 (1–2): 161–9. doi:10.1007/s00213-004-1926-3
73. Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, et al. Effects of dextroamphetamine on cognitive performance and cortical activation. *Neuroimage*. 2000; 12 (3): 268–75. doi:10.1006/nimg.2000.0610
74. Mehta MA, Swainson R, Ogilvie AD, et al. Improved short-term spatial memory but impaired reversal learning following the dopamine D(2) agonist bromocriptine in human volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001; 159 (1): 10–20. doi:10.1007/s002130100851
75. Mehta MA, Owen AM, Sahakian BJ, et al. Methylphenidate enhances working memory by modulating discrete frontal and parietal lobe regions in the human brain. *J Neurosci*. 2000; 20 (6): RC65. doi:10.1523/JNEUROSCI.20-06-j0004.2000
76. de Jongh R, Bolt I, Schermer M, et al. Botox for the brain: enhancement of cognition, mood and pro-social behavior and blunting of unwanted memories. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32 (4): 760–76. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.12.001
77. Randall DC, Shneerson JM, File SE. Cognitive effects of modafinil in student volunteers may depend on IQ. *Pharmacol Biochem Behav*. 2005; 82 (1): 133–9. doi:10.1016/j.pbb.2005.07.019
78. Kimberg DY, D'Esposito M. Cognitive effects of the dopamine receptor agonist pergolide. *Neuropsychologia*. 2003; 41 (8): 1020–7. doi:10.1016/s0028-3932(02)00317-2
79. Kimberg DY, Aguirre GK, Lease J, et al. Cortical effects of bromocriptine, a D-2 dopamine receptor agonist, in human subjects, revealed by fMRI. *Hum Brain Mapp*. 2001; 12 (4): 246–57. doi:10.1002/1097-0193(200104)12:4<246::aid-hbm1019>3.0.co;2-9
80. Yerkes RM, Dodson JD. The relation of strength of stimulus to rapidity of habit-formation. *J Comp Neurol Psychol*. 1908; 18 (5): 459–82. doi:10.1002/cne.920180503
81. Diamond DM, Campbell AM, Park CR, et al. The temporal dynamics model of emotional memory processing: A synthesis on the neurobiological basis of stress-induced amnesia, flashbulb and traumatic memories, and the Yerkes-Dodson law. *Neural Plast*. 2007; 2007: 60803. doi:10.1155/2007/60803
82. Konrad K, Gunther T, Hanisch C, et al. Differential effects of methylphenidate on attentional functions in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2004; 43 (2): 191–8. doi:10.1097/00004583-200402000-00015
83. Sharif S, Guirguis A, Fergus S, et al. The use and impact of cognitive enhancers among university students: A systematic review. *Brain Sci*. 2021; 11 (3): 355. doi:10.3390/brainsci11030355
84. FDA: The food and drug administration solicits input on potential role for abuse-deterrent formulations of central nervous system stimulants; establishment of a public docket; request for comments [internet]. Silver Spring (Maryland): Food and Drug Administration; c2019 [citirano 2024 Sep 15]. Dosegljivo na: <https://www.federalregister.gov/documents/2019/09/20/2019-20372/the-food-and-drug-administration-solicits-input-on-potential-role-for-abuse-deterrent-formulations>
85. Childress AC, Beltran N, Supnet C, et al. Reviewing the role of emerging therapies in the ADHD armamentarium. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2021; 26 (1): 1–16. doi:10.1080/14728214.2020.1846718
86. Shellenberg TP, Stoops WW, Lile JA, et al. An update on the clinical pharmacology of methylphenidate: Therapeutic efficacy, abuse potential and future considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13 (8): 825–33. doi:10.1080/17512433.2020.1796636
87. Zhu J, Spencer TJ, Liu-Chen LY, et al. Methylphenidate and μ opioid receptor interactions: A pharmacological target for prevention of stimulant abuse. *Neuropharmacology*. 2011; 61 (1–2): 283–92. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.04.015

88. Kollins SH, Rush CR, Pazzaglia PJ, et al. Comparison of acute behavioral effects of sustained-release and immediate-release methylphenidate. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1998; 6 (4): 367–74. doi:10.1037//1064-1297.6.4.367
89. Kis B, Lücke C, Abdel-Hamid M, et al. Safety profile of methylphenidate under long-term treatment in adult adhd patients - Results of the COMPAS study. *Pharmacopsychiatry.* 2020; 53 (6): 263–71. doi: 10.1055/a-1207-9851
90. Koren G, Korn L. The use of methylphenidate for cognitive enhancement in young healthy adults: The clinical and ethical debates. *J Clin Psychopharmacol.* 2021; 41 (2): 100–2. doi: 10.1097/JCP.0000000000001336

Prispelo 15. 10. 2024