

Właściwości farmakologiczne leków oraz preparatów pochodzenia roślinnego o działaniu nootropowym zastosowanie w farmakoterapii

Pharmacological properties of drugs and herbal preparations with nootropic activity
– application in pharmacotherapy

Klaudia Matjakowska ¹, dr n. farm. Łukasz Szeleszczuk ², dr n. farm. Monika Zielińska-Pisklak ³

¹ Studenckie Koło Naukowe „FREE RADICALS” przy Zakładzie Chemii Fizycznej

Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

² Zakład Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

³ Zakład Chemii Biomateriałów, Katedra i Zakład Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny z Oddziałem Medycyny Laboratoryjnej, Warszawski Uniwersytet Medyczny

 www.lekwpolsce.pl

Słowa kluczowe: leki nootropowe, leki prokognitywne, piracetam, modafinil, kofeina, żeń-szeń, miłorząb japoński.

Streszczenie: Leki nootropowe stanowią liczną grupę związków chemicznych o wielokierunkowym mechanizmie działania i szerokim zastosowaniu w farmakoterapii. Substancje te różnią się pod względem budowy chemicznej i właściwości farmakologicznych. Wśród nich możemy wyróżnić leki syntetyczne, np. piracetam czy modafinil, substancje pochodzenia naturalnego, np. kofeinę, oraz preparaty roślinne, tj. żeń-szeń i miłorząb japoński. Celem tego artykułu jest przedstawienie właściwości leków prokognitywnych (nootropowych), na temat których opublikowano prace w ciągu ostatnich lat.

Keywords: nootropic drugs, procognitive drugs, piracetam, modafinil, caffeine, Ginseng, Ginkgo biloba.

Abstract: Nootropic drugs are a large group of chemical compounds with multidirectional mechanism of action and broad spectrum of application in pharmacotherapy. These substances differ in chemical structure and pharmacological properties. Among these, we can distinguish synthetic drugs, such as piracetam or modafinil and substances of natural origin, such as caffeine or plant preparations based on ginseng or ginkgo biloba. The aim of this article is to present the properties of nootropic (procognitive) drugs which were published over last years.

Wprowadzenie

Termin „substancje prokognitywne lub związki o działaniu nootropowym” pochodzi od greckich słów: *noos* oznaczającego umysł oraz *tropos*, czyli reakcja.

W 1972 r. rumuński chemik, a zarazem psycholog, Corneliu E. Giurge zdefiniował substancje nootropowe jako związki chemiczne poprawiające pamięć i/lub skuteczność nauki, nasilające percepcję bodźców (na-

wet podczas niesprzyjających warunków, tj. elektrowstrząsy lub niedotlenienie), działających neuroprotekcyjnie (chroniących neurony przed uszkodzeniem), charakteryzujących się całkowitym brakiem działania toksycznego i możliwością wystąpienia jedynie niewielkich skutków ubocznych [1].

Substancje nootropowe nazywane są często inteligentnymi lekami (*smart drugs*) oraz wzmacniaczami poznawczymi. Niejednorodność chemiczna oraz szeroki wybór efektów działania farmakologicznego stwarzają istotne trudności w definicji i klasyfikacji tych związków.

Do najistotniejszych właściwości wspomnianych produktów leczniczych należą: znaczna aktywizacja pamięci i świadomości, usprawnienie przepływu informacji pomiędzy półkulami mózgowymi oraz zwiększanie odporności mózgu na uszkodzenia fizyczne i chemiczne. Jednakże mechanizm działania tych leków oparty na polepszeniu funkcji poznawczych nie został we wszystkich przypadkach do końca wyjaśniony [2].

Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna, ATC

Środki nootropowe zostały przyporządkowane do podgrupy farmakologicznej N06B (leki psychostymulujące i nootropowe) w ramach anatomicznej grupy głównej N (układ nerwowy) i podgrupy terapeutycznej – N06 (leki psychoanaleptyczne).

W ramach podgrupy farmakologicznej N06B zaklasyfikowanych zostało kilkadziesiąt substancji leczniczych podzielonych ze względu na strukturę chemiczną na trzy podgrupy:

- N06BA (sympatykomimetyki działające ośrodkowo),

- N06BC (pochodne ksantyny),
- N06BX (inne).

Należy jednak zaznaczyć, iż omawiane działanie mogą wykazywać również leki zaliczane do innych grup, np. liść miłorzębu japońskiego (N 06 DX 02 – grupa leków przeciw otępieniu starczemu innych niż inhibitory acetylocholinesterazy) [3].

Wskazania i przeciwwskazania do stosowania substancji nootropowych

W ostatnich latach związki nootropowe są przedmiotem wielu badań. Omawiane substancje są zróżnicowane pod względem chemicznym i właściwości farmakologicznych. Wpływają pozytywnie na funkcje mózgu, zwiększają aktywność psychoruchową, redukując przy tym zmęczenie oraz usprawniają przepływ krwi i metabolizm mózgu [4]. Zachowują przy tym niską toksyczność i, co istotne, nie wywierają efektu sedacyjnego. Ze względu na swoje właściwości leki prokognitywne znalazły szerokie zastosowanie nie tylko u osób chorych, ale także wśród osób starszych oraz ludzi pracujących umysłowo, u których coraz częściej dochodzi do nadużywania tych substancji. Jak opisano w dalszej części artykułu, substancje nootropowe znajdują zastosowanie w wielu przypadłościach, jak np.: nadmierna senność, zaburzenia procesów poznawczych, zespół ADHD, demencja wieku starczego, zaburzenia koncentracji, a nawet schizofrenia [5].

Oprócz standardowych przeciwwskazań do stosowania omawianych leków, tj. nadwrażliwość na którykolwiek składnik bądź cięża, istnieje kilka innych, o których powinno się pamiętać podczas ich przyjmowania [6]. Do najczęstszych należą: zaburze-

nia funkcjonowania nerek i wątroby, choroby serca, nadciśnienie tętnicze, płasawica Huntingtona, czy krwawienie śródmózgowe. Warto wiedzieć, iż powszechnie stosowany piracetam wpływa na agregację płytek krwi, wobec czego wymagane jest zachowanie ostrożności podczas występujących zaburzeń krzepnięcia.

Należy również pamiętać o możliwych interakcjach podczas zażywania innych leków lub suplementów diety. Przykładem są interakcje występujące pomiędzy piracetamem a hormonami tarczycy, lekami przeciwpadaczkowymi, czy acenokumarolem [7].

Status prawny preparatów o działaniu nootropowym

Na rynku farmaceutycznym istnieje wiele preparatów o działaniu nootropowym. Do tych dostępnych bez recepty należą leki OTC oraz suplementy diety zawierające w swoim składzie m.in. ekstrakty roślinne. Popularnymi surowcami wspierającymi funkcjonowanie mózgu są: liść miłorzębu japońskiego (*Ginkgonis folium*) oraz korzeń żeń-szenia (*Ginseng radix*). Preparaty te mają wspomagać utrzymanie prawidłowego krążenia mózgowego oraz poprawiać sprawność umysłową [8].

Innym przykładem substancji o działaniu nootropowym wchodzącej w skład preparatów dostępnych bez recepty jest kofeina. Związek ten występuje zarówno w niektórych surowcach roślinnych tj.: nasiona kawy (*Coffae semen*), zarodki kola (*Colae semen*), liść herbaty (*Theae folium*), czy liść mate (*Matae folium*), wchodzących w skład gotowych preparatów oraz jako wyizolowana lub syntetycznie otrzymywana substancja aktywna, dodawana w ściśle określonej ilości [9].

Silnie działające leki nootropowe, jak modafinil (N06BA), czy piracetam (N06BX), dostępne są na terenie Polski wyłącznie na receptę. W przeciwieństwie do wyżej wymienionych produktów zawierających w składzie surowce pochodzenia naturalnego, wspomniane związki przeznaczone są wyłącznie dla osób zdiagnozowanych i będących pod opieką specjalisty. Zdarza się jednak, że neurostymulanty są wykorzystywane przez ludzi zdrowych w okresie intensywnej nauki, aby poprawić koncentrację i zdolność zapamiętywania informacji.

W tabeli 1. przedstawiono wykaz preparatów występujących na polskim rynku farmaceutycznym, zawierających substancje o działaniu nootropowym zarówno pochodzenia syntetycznego, jak i naturalnego, zarejestrowanych jako produkty lecznicze lub suplementy diety.

Należy zaznaczyć, iż kofeina wchodzi również w skład wielu innych – niewymienionych w powyższej tabeli – produktów leczniczych o działaniu przeciwbólowym, gdzie nasila działanie analgetyczne paracetamolu lub kwasu acetylosalicylowego, oraz preparatów o działaniu nasercowym, w których razem z glikozydami kardenolidowymi zwiększa napięcie mięśnia sercowego i wzmacnia siłę jego skurczu, a także suplementów diety na odchudzanie, gdzie przyspiesza metabolizm.

Charakterystyka wybranych substancji syntetycznych o działaniu nootropowym

Syntetyczne związki o działaniu prokognitywnym stanowią niejednorodną grupę pod względem budowy chemicznej; można wyróżnić tu pochodne racematów, np. *piracetam*,

Tabela 1. Preparaty zawierające substancje prokognitywne dostępne na polskim rynku

Substancja czynna	Nazwa handlowa	Status preparatu	Postać leku	Dawka
Produkty lecznicze				
piracetam	Biotropil	lek (Rx)	tabletki powlekane	800 mg, 1200 mg
piracetam	Lucetam	lek (Rx)	tabletki powlekane	400 mg, 800 mg, 1200 mg
piracetam	Memotropil	lek (Rx)	tabletki powlekane	800 mg, 1200 mg
piracetam	Nootropil	lek (Rx)	tabletki powlekane	800 mg, 1200 mg,
piracetam	Piracetamum 123ratio	lek (Rx)	tabletki powlekane	800 mg, 1200 mg
piracetam	Recodium	lek (Rx)	tabletki powlekane	800 mg, 1200 mg
modafinil	Vigil	lek (Rx)	tabletki	100 mg
ginsenozydy	żeń-szeń Ginseng Krka	lek (OTC)	kapsułki	350 mg wyciągu standaryzowanego
ginsenozydy	Pharmaton Geriavit	suplement diety	kapsułki	40 mg wyciągu standaryzowanego
ginsenozydy	Żeń-szeń Ginseng Naturell	suplement diety	tabletki	100 mg wyciągu standaryzowanego
ginsenozydy	Bodymax plus	suplement diety	tabletki	100 mg wyciągu standaryzowanego
ginsenozydy	żeń-szeń Herbapol	suplement diety	tabletki	220 mg korzenia żeń-szenia
ginsenozydy	Geriamoc	suplement diety	kapsułki	40 mg wyciągu
ginsenozydy	Olimp Żeń-szeń Vita complex	suplement diety	tabletki powlekane	450 mg wyciągu
flawonoidy ginkgolidy	Tanakan	lek (OTC)	tabletki powlekane	40 mg wyciągu standaryzowanego
flawonoidy, ginkgolidy	Bilobil Bilobil Forte Bilobil Intense	lek (OTC)	kapsułki	40 mg 80 mg 120 mg wyciągu standaryzowanego

flawonoidy ginkgolidy	Ginkofar Ginkofar Forte Ginkofar Intense Ginkofar Extra	lek (OTC)	tabletki powlekane	40 mg 80 mg 120 mg 240 mg wyciągu standaryzowanego
flawonoidy ginkgolidy	Tinctura Ginkgo bilobae	lek (OTC)	nalewka	nalewka z liści miłorzębu japońskiego (1:5)
kofeina benzoosan sodu	Kofex	lek (OTC)	pastylki do ssania	40 mg
Suplementy diety				
flawonoidy ginkgolidy	Bilomag Plus	suplement diety	kapsułki	110 mg wyciągu
flawonoidy ginkgolidy	Bilofar Max	suplement diety	kapsułki	110 mg wyciągu
kofeina	Caffeine Power	suplement diety	kapsułki	200 mg
kofeina (lecytyna, mleczan magnezu, ekstrakt z miłorzębu japońskiego)	Sesja	suplement diety	tabletki	25 mg
kofeina (wyciąg z guarany, magnez, witamina B₆)	Cardiamid z kofeiną	suplement diety	pastylki do ssania	25 mg
kofeina (korzeń żeńszenia, wyciąg z guarany)	Energia Maxx	suplement diety	kapsułki	40 mg
kofeina (ekstrakt z guarany)	Olimp Guaranax	suplement diety	kapsułki	80 mg

oraz związki o budowie atypowej jak na przykład coraz częściej stosowany *modafinil*.

Racetamy

Do syntetycznych racetamów zaliczamy pochodne 2-pirolidonu, m.in. *piracetam*, *oksi-racetam*, *pramiracetam*, *etiracetam*, *nefiracetam*, *aniracetam* oraz *rolziracetam*. Wspomniane substancje różnią się struk-

turą, a przez to wykazują różną stabilność w organizmie i odmienne właściwości farmakodynamiczne [10].

Mechanizm działania racetamów jest słabo poznany. Wiadomo, iż związki z tej grupy farmakologicznej aktywują metaboliczne procesy zachodzące w komórkach neuronalnych oraz usprawniają transport tlenu i związków odżywczych w układzie

nerwowym. Przyczyniają się również do wzrostu stężenia AMP w komórkach mózgowych, a także wpływają na aktywność kinazy adenylanowej. Poprzez oddziaływanie na kanały i nośniki jonowe, racetamy prowadzą do zwiększenia pobudliwości neuronów. Omawiana grupa leków powodując wzrost stężenia acetylocholino, która działa na receptory cholinergiczne muskarynowe, usprawnia pamięć. Uważa się, iż zwiększa przepuszczalność błon komórkowych, co może wywierać pozytywny efekt na przewodnictwo nerwowe w mózgu [11].

Piracetam (rys. 1), czyli 2-(2-oksopiroli-dyn-1-ylo)-acetamid jest pierścieniową pochodną kwasu gamma-aminomasłowego (GABA) i wraz ze swoimi analogami należy do grupy N06BX (wg ATC). Zaczął być stosowany już w latach 60. XX w. w terapii choroby lokomocyjnej ze względu na fakt łagodzenia zawrotów głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego po jego zastosowaniu. W literaturze istnieje wiele artykułów potwierdzających zasadność stosowania wspomnianego leku w różnych jednostkach chorobowych i schorzeniach. Skuteczność piracetamu wykazano w przypadku pacjentów z demencją, zarówno łagodną, jak i umiarkowaną [12]. Ponadto okazuje się, że omawiany lek może również łagodzić objawy choroby Alzheimera [13]. Ponadto związek ten wzmacnia efekt antykonwulsyjny leków przeciwpadaczkowych. Opisano także pozytywne efekty zastosowania piracetamu w leczeniu pacjentów z chorobą Parkinsona oraz w stanach psychiatrycznych w schizofrenii. Leczenie piracetamem prowadzi do poprawy stanu dzieci ze zdiagnozowaną dysleksją [14].

Omawiany lek jest bardzo dobrze tolerowany i nie powoduje poważnych efektów

ubocznych u osób go stosujących. W przypadku zaburzeń pamięci piracetam powinien być podawany z choliną oraz lekami cholinomimetycznymi. Ostatnie badania kliniczne dowodzą skuteczności zastosowania piracetamu w zmniejszeniu deficytów neurologicznych występujących podczas udaru.

Metaanaliza 19 podwójnie zaślepianych badań z grupami kontrolnymi placebo przeprowadzonych w latach 1972-2001 nad użyciem piracetamu w chorobach związanych z otępieniem umysłowym u osób starszych dowiodła, iż u pacjentów przyjmujących ten lek nastąpiła poprawa czynności umysłowych o 60,9% w porównaniu z 32,5% w grupie placebo. Piracetam przynosił największe korzyści u pacjentów, u których wystąpiło pogorszenie krótkotrwałej pamięci spowodowanej niedokrwieniem mózgu. Nowe dane potwierdzają także działanie neuroprotektoryjne omawianego leku. Pomimo iż leczenie piracetamem pacjentów z przewlekłymi schorzeniami mózgowymi pokazało tylko nieznaczny poprawę pamięci, to wykazało duże złagodzenie objawów depresji [11].

Wydaje się, że działanie piracetamu wynika z kilku proponowanych mechanizmów: wzrostu wykorzystania glukozy i tlenu przez tkanki mózgowie, działania antyagregacyjnego oraz upłynniania błony komórkowej neuronów. Warto jednak nadmienić, że piracetam może wywoływać uczucie niepokoju, pobudzenia oraz nie należy przyjmować go przed snem, ponieważ może utrudniać zasypianie [15].

Piracetam jest bardzo dobrze absorbowany po podaniu doustnym. Jego biodostępność wynosi prawie 100%. Szczytowe stężenie w osoczu (50 µg/ml osocza) osiąga w ciągu 30-40 min po podaniu doustnym

w dawce 2 g. Omawiany lek jest wydalany w praktycznie niezmienionej formie z moczem i zostaje całkowicie wyeliminowany po 30 godz. Czas półtrwania w ośrodkowym układzie nerwowym wynosi ok. 7,7 godz. i jest większy niż czas półtrwania w osoczu (5 godz.). Ze względu na wysoką hydrofilowość czas przekraczania bariery krew-mózg przez piracetam jest stosunkowo długi; omawiany lek osiąga maksymalne stężenie w płynie mózgowo-rdzeniowym (10 µg/ml) po 3 godz. od podania dożylnego w dawce 1 g [16].

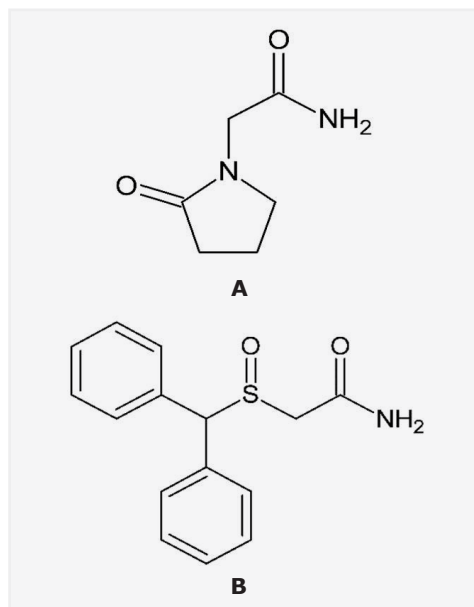
Modafinil

Modafinil (rys. 1), 2-[(difenylometylo)sulfinylo]-acetamid zaliczany do grupy N06BA (wg ATC), jest sympatykomimetykiem działającym ośrodkowo. Substancja ta jest inhibitorem zwrotnego wychwytu nora-drenaliny, jednakże jej mechanizm działa-

nia nie został do końca poznany. Podobnie jak w przypadku piracetamu, biodostępność modafinilu jest wysoka i osiąga prawie 80%.

W odróżnieniu od amfetaminy i jej pochodnych, związek ten powinien działać niezależnie od systemu dopaminergicznego, dzięki któremu następuje uzależnienie od sympatykomimetyków oraz opioidów. Stąd pozbawiony jest potencjału uzależniającego. Ze względu na inny mechanizm działania farmakologicznego lek ten może okazać się dobrą i bezpieczną alternatywą dla metylofenidatu, który powoduje znacznie więcej działań niepożądanych. Obecnie trwają badania mające na celu potwierdzenie skuteczności modafinilu w leczeniu uzależnień od psychostymulantów [17].

Modafinil został zsyntezowany w latach 70. XX w., a badania przeprowadzone w ciągu ostatnich 40 lat wykazały szereg nowych właściwości leku, które dotąd były w dużej mierze nieznanne. W badaniach klinicznych wykazano efektywność modafinilu w leczeniu narkolepsji oraz w poważnych zaburzeniach snu związanych z pracą zmianową. Dwa randomizowane podwójnie zaślepiane badania z próbą kontrolną placebo przeprowadzone w latach 1998-2000, w których uczestniczyło 554 pacjentów, potwierdziły wpływ leku na subiektywny i obiektywny poziom czuwania u pacjentów z narkolepsją. Skuteczność omawianego leku została potwierdzona również w leczeniu zespołu ADHD u dzieci. We wszystkich omówionych badaniach modafinil był dobrze tolerowany, niestety istnieją również zgłoszenia efektów ubocznych związanych ze stosowaniem modafinilu. Do najpoważniejszych należą silne reakcje skórne, które jednak występują stosunkowo rzadko [18].



Rys. 1. Budowa chemiczna syntetycznych leków o działaniu nootropowym: piracetamu (A) i modafinilu (B)

Oprócz hamowania nadmiernej senności modafinil powoduje również poprawę funkcji poznawczych. Wspomniane wcześniej właściwości oraz niski potencjał uzależniający doprowadziły do wykorzystania leku jako tzw. wzmacniacza poznawczego. W literaturze naukowej przedstawione zostały badania na temat wykorzystania modafinilu w leczeniu objawów schizofrenii poprzez poprawę funkcji kognitywnych oraz emocjonalnych [19].

W Polsce głównymi wskazaniami do stosowania modafinilu są: zespół obturacyjnego bezdechu sennego oraz ADHD.

Po pojedynczej lub wielokrotnej dawce doustnej 200-400 mg modafinil jest łatwo wchłaniany i osiąga stężenie maksymalne w osoczu po 2-4 godz., a okres półtrwania wynosi około 12-15 godz. Metabolizm leku odbywa się głównie przez wątrobę za pomocą cytochromu P450 [20]. Wchłanianiu podlega co najmniej 40-65% dawki doustnej, a mniej niż 10% zostaje wydalone wraz z moczem w postaci niezmienionej. Całkowita biodostępność doustna modafinilu nie została określona ze względu na niską rozpuszczalność leku w wodzie. Badania wykazały również, iż wchłanianie substancji może być spowolnione w obecności pokarmu [21].

Charakterystyka wybranych substancji pochodzenia naturalnego i preparatów roślinnych o działaniu nootropowym

Kofeina

Kofeina (rys. 2), (1,3,7-trimetylo-3,7-dihydro-1H-puryno-2,6-dion), należy do grupy alkaloidów purynowych (metyloksantyny), a głównym jej źródłem są napo-

je typu cola, kawa czy herbata. Zaparzona kawa naturalna zawiera ok. 100 mg kofeiny na kubek, kawa instant – 60 mg, herbata – 45 mg, a puszcza napoju bezalkoholowego 50 mg. Kofeina występuje naturalnie w wielu surowcach roślinnych, tj.: liściach drzewa herbacianego (*Melaleuca folium*), nasionach drzewa kawowego (*Coffeae semen*), czy nasionach kakaowca (*Cacao semen*). Według podziału ATC, kofeina należy do podgrupy N06BC (leki stymulujące pochodne ksantyny), warto jednak wspomnieć, iż jej działanie nootropowe jest bardzo łagodne.

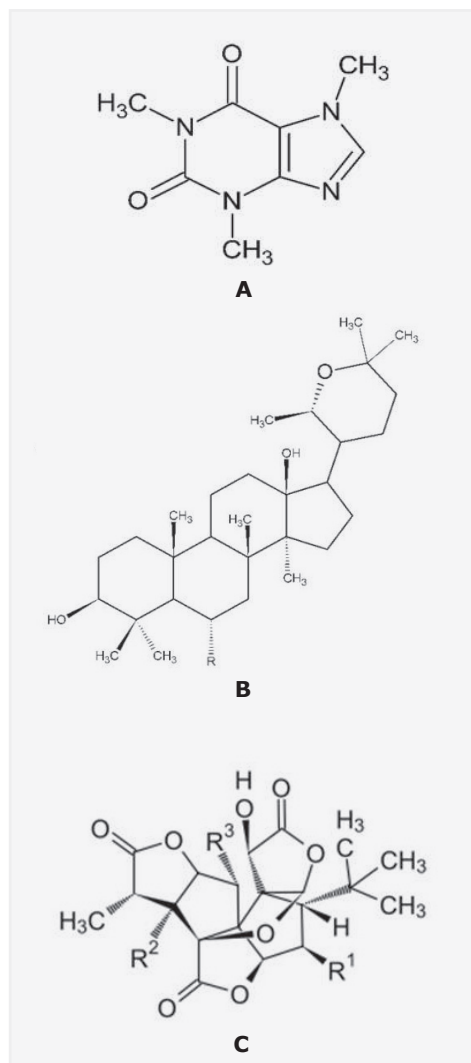
Istnieje wiele suplementów diety zawierających w swoim składzie kofeinę. Preparaty te polecane są głównie osobom aktywnym fizycznie oraz studentom w czasie intensywnej nauki. Kofeina należy do najpowszechniejszych substancji psychoaktywnych ze względu na zdolność pobudzania ośrodkowego układu nerwowego.

Jednakże należy pamiętać, że na działanie kofeiny dość szybko pojawia się tolerancja [22]. Mechanizm działania omawianej substancji opiera się na hamowaniu receptorów adenozynowych A₁ i A₂ ze względu na jej strukturalne podobieństwo do adenozyny. W efekcie następuje pobudzenie układu nerwowego, rozszerzenie naczyń krwionośnych oraz przyspieszenie akcji serca. Do innych znanych właściwości kofeiny należą: wzrost ciśnienia tętniczego krwi, poprawa koncentracji oraz przyspieszenie metabolizmu [23]. Badania wskazują, iż kofeina zwiększa czujność zarówno u pacjentów wypoczętych, jak i zmęczonych, a skuteczność działania zależy od przyjętej dawki omawianego związku.

Dawki umiarkowane (100–300 mg lub 1,5–3,0 mg/kg m.c.) zazwyczaj działają korzystnie, natomiast wyższe (powyżej 400 mg lub 5,5 mg/kg m.c.) częściej powodują niepokój i mogą zmniejszać wydolność organizmu. Przyjęcie dawki leku powyżej 600 mg powoduje zespół znany jako kofeinizm, który charakteryzuje się lękiem, bezsennością, pobudzeniem psychoruchowym i nerwowością. Objawy te ustępują po 48 godz. od przyjęcia ostatniej dawki.

Kofeina wzmacnia procesy poznawcze, które są podstawą wydajności organizmu, jak np. czas reakcji i skupienie uwagi. Wpływ kofeiny na pamięć jest mniej widoczny i zależy od tego, czy wykonywane zadanie jest postrzegane jako nudne, czy angażujące. Efekt przewlekłego przyjmowania kofeiny może być pozytywny, prawdopodobnie dzięki działaniu neuroprotekcynemu [24]. Należy zaznaczyć, iż kofeina wchodzi również w skład wielu preparatów przeciwbólowych, co wzmacnia ich działanie analgetyczne.

Kofeina wchłania się szybko po podaniu doustnym, a jej okres półtrwania wynosi 2,5–4,5 godz. Jest rozpuszczalna w tłuszczach, wobec czego większe jej stężenie występuje w mózgu niż w osoczu [25]. Kofeina jest metabolizowana do paraksantyny, teobrominy i teofiliny przez cytochrom CYP1A1 w wątrobie. Kinetyka kofeiny jest nieliniowa [26]. Badanie przeprowadzone na 7 zdrowych ochotnikach wykazało, iż drogi metaboliczne kofeiny ulegają wysyceniu przy dawkach doustnych rzędu 250–500 mg, co powoduje wykładniczy wzrost stężenia omawianej substancji w osoczu oraz przedłużony okres półtrwania [27].



Rys. 2. Budowa chemiczna związków o działaniu nootropowym pochodzenia naturalnego: kofeina (A), ginsenozyd występujący w korzeniu żeń-szenia (B), ginkgolid występujący w liściach miłorzębu japońskiego (C)

Żeń-szeń

Żeń-szeń jest wieloletnią rośliną należącą do rodzaju *Panax* z rodziny *Araliaceae*. Istnieje wiele gatunków żeń-szenia, jednak do najbardziej znanych należą: *Panax ginseng* – żeń-szeń prawdziwy oraz *Panax quinquefolius* – żeń-szeń pięciolistny.

Ekstrakty z surowca, czyli korzenia żeńszenia (*Ginseng radix*) to jedne z najlepiej sprzedających się na świecie preparatów pochodzenia roślinnego [28]. Są one stosowane od tysiącleci w tradycyjnej medycynie chińskiej do zapobiegania i leczenia różnych schorzeń. Do aktywnych składników występujących w omawianym surowcu należą saponiny triterpenowe (ginsenozydy). Składają się one z części cukrowej oraz aglikonu (część niecukrowa) [29]. Ilościowo dominują ginsenozydy typu Rg₁ (np. protopanaxatriol) i typu Rb₁ (np. protopanaxadiol). Ginsenozydy (rys. 2) należące do grupy Rb₁ działają uspokajająco, obniżają ciśnienie krwi, natomiast ginsenozydy z grupy Rg₁ podnoszą sprawność ruchową, przeciwdziałają zmęczeniu oraz powodują wzrost ciśnienia krwi.

Preparaty zawierające w swoim składzie żeńszehen poprawiają pamięć, zwiększają wydolność fizyczną, działają kardioprotekcyjnie poprzez wzrost wydzielania tlenu azotu przez komórki śródbłonka oraz wpływają korzystnie na metabolizm glukozy. Wymienione powyżej właściwości lecznicze wykorzystywane są przez osoby o obniżonej wydolności umysłowej i fizycznej [30]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych, wynikających z nadmiernego spożycia ginsenozydów, zalicza się dolegliwości ze strony przewodu pokarmowego oraz bezsenność. Stosowanie preparatów z żeńszeheniem przeciwwskazane jest u dzieci oraz u pacjentów z nadciśnieniem [31].

Miłorząb japoński

Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) należący do rodziny *Ginkgoaceae* jest coraz częściej wykorzystywany jako substancja o działaniu prokognitywnym. Omawiana roślina pochodzi z Chin, a surowcem leczniczym jest liść miłorzębu (*Ginkgonis folium*). Związkami czynnymi są przede wszystkim flawonoidy (flawony, flawanonole i flawonole: mono-, di-, triglikozydy kwercetyny, kemferolu i izoramnetyny), biflawonoidy i terpenoidy. Standardyzowane wyciągi z liści miłorzębu zawierają także ginkgolidy (laktony diterpenowe – rys. 2.), bi-

lobalidy (seskwiterpeny trilaktonowe) oraz procyjanidyny [32]. Do najistotniejszych działań miłorzębu należą: zmniejszanie adhezji płytek krwi do komórek śródbłonka naczyńowego, poprawa mikrokrążenia poprzez uszczelnienie naczyń krwionośnych i usprawnienie przepływu krwi w mózgu, a co za tym idzie – polepszenie zdolności zapamiętywania. Substancje aktywne zawarte w liściach miłorzębu należą również do inhibitorów czynnika aktywującego płytki (PAF) oraz wykazują działanie neuroprotekcyjne [33]. Flawonoidy wchodzące w skład surowca leczniczego charakteryzują się także właściwościami przeciwzapalnymi oraz antyoksydacyjnymi. Uważa się, że miłorząb japoński jest skuteczny w terapii różnych chorób. Do najczęściej wymienianych należą: zaburzenia ze strony krążenia mózgowego, spadek funkcji poznawczych, demencja i arterioskleroza [34]. Podczas przyjmowania preparatów zawierających wyciągi z miłorzębu należy zachować szcze-

Ekstrakty z surowca, czyli korzenia żeńszenia (*Ginseng radix*) to jedne z najlepiej sprzedających się na świecie preparatów pochodzenia roślinnego.

gólną ostrożność, ponieważ mogą się pojawiać interakcje z lekami antykoagulacyjnymi. Działania niepożądane zdarzają się stosunkowo rzadko; należą do nich bóle brzucha oraz reakcje alergiczne skóry [35].

Podsumowanie

Biorąc pod uwagę szereg korzystnych właściwości leczniczych leków nootropowych, można spodziewać się w przyszłości jeszcze większego zainteresowania tą grupą substancji. Zapewne przyczyni się to do przeprowadzania kolejnych badań nie tylko nad już znanymi, ale również nad nowo syntetyzowanymi związkami należącymi do tej grupy.

Osoby przyjmujące preparaty o działaniu prokognitywnym powinny zostać poinformowane, iż poza działaniem korzystnym w postaci poprawy pamięci i zdolności zapamiętywania, omówione substancje mogą wywoływać uczucie niepokoju, pobudzenia oraz bezsenność.

Niestety, z uwagi na fakt, iż coraz więcej osób pragnie pozbyć się uczucia zmęczenia, a jednocześnie zwiększyć wydajność przyswajania informacji, istnieje duże prawdopodobieństwo coraz częstszego nadużywania substancji o właściwościach nootropowych. Niesie to za sobą ryzyko wzrostu liczby osób uzależnionych od preparatów zawierających wspomniane substancje. © P

Piśmiennictwo:

1. Gazzaniga MS, Heatherton T. Psychological science: mind, brain, and behavior. W.W. Norton. New York 2002.
2. Taupin P. Nootropic agents stimulate neurogenesis. *Brain Cells* 2009;19:727-730.
3. Ośrodek Referencyjny ds. Metodologii Statystyki Leków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology) w Norweskim Instytucie Zdrowia Publicznego (<http://www.whocc.no>).
4. Stangier U. New Developments in cognitive-behavioral therapy for social anxiety disorder. *Current Psychiatry Reports* 2016;18:1-8.

5. Hoise GA. Facilitation of memory and cognition by drugs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 1987;2:65-68.
6. Birkholm K. The ethical judgment: chemical psychotropics. *Hyle-International Journal for Philosophy of Chemistry* 2016;22:127-148.
7. Karta Charakterystyk Produktu Leczniczego – Nootropil. UCB.
8. Kalisz O, Wolski T, Gerkowicz M. Miłorząb japoński (*Ginkgo biloba*) i jego preparaty w terapii zaburzeń krążenia mózgowego i obwodowego. *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska. Sectio D: Medicina Veterinaria* 2006;61:11-24.
9. Matissek R. Evaluation of xanthine derivatives in chocolate: nutritional and chemical aspects. *European Food Research and Technology* 1997;205(3):175-184.
10. Shorvon S. Pyrrolidone derivatives. *The Lancet* 2001;358:1885-1892.
11. Malykh AG, Sadaie MR. Piracetam and piracetam-like drugs from basic science to novel clinical applications to CNS disorders. *Drugs* 2010;70(3):287-312.
12. Stinton C, McKeith I, Taylor JP, Lafortune L, Mioshi E, Mak E, et al. Pharmacological management of lewy body dementia: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Psychiatry* 2015;172:731-742.
13. Leuner K, Kurz C, Guidetti G, Orgogozo JM, Müller WE. Improved mitochondrial function in brain aging and Alzheimer disease - the new mechanism of action of the old metabolic enhancer piracetam. *Frontiers in Neuroscience* 2010;4:1-11.
14. Ackerman PT, Dykman RA, Holloway C, Paal NP, Gocio MY. A trial of piracetam in two subgroups of students with dyslexia enrolled in summer tutoring. *Journal of Learning Disabilities* 1991;24:542-549.
15. Janiec W. Kompedium farmakologii. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich 2011.
16. Gouliav AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Research Reviews* 1994;19:180-222.
17. Battleday RM, Brem AK. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: a systematic review. *European Neuropsychopharmacology* 2015:1866-1880.
18. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008;33:1477-1502.
19. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain. *Neuropharmacology* 2013;64:168-184.
20. Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of Modafinil. *Clinical Pharmacokinetics* 2003;42:123-137.
21. Wong YN, Simcoe D, Hartman L, Laughton WB, King SP, Cormick GC, Grebow PE. A double-blind, placebo-controlled, ascending-dose evaluation of the pharmacokinetics and tolerability of Modafinil tablets in healthy male volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology* 1999; 39:30-40.
22. Wierzejska R. Kofeina-powszechny składnik diety i jej wpływ na zdrowie. *Roczniki Państwowego Zakładu Pracy* 2012;63(2):141-147
23. Bojarowicz H, Przygoda M. Kofeina. Cz. I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działanie na organizm. *Problemy Higieny i Epidemiologii* 2012;93:8-13.
24. McLellan TM, Caldwell JA, Lieberman HR. A review of caffeine's effects on cognitive, physical and occupational performance. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 2016;71:294-312.
25. Paton C, Beer D. Caffeine: the forgotten variable. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2009;5:231-236.

Całość piśmiennictwa dostępna w redakcji.
Oddano do publikacji: 04.05.2017 Copyright© Medyk Sp. z o.o.

Corresponding author:
Klaudia Matjakowska
e-mail: k.matjakowska@gmail.com