

# Leki neurostymulujące we współczesnym społeczeństwie

## Neurostimulating medicaments in modern society

lek. Mateusz Węclewicz, Adam Łabuda, dr hab. n. med. Michał Wiciński Prof. UMK

Katedra Farmakologii i Terapii, Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy,  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

■ **Słowa kluczowe:** metylofenidat, modafinil, atomoksetyna, stymulant, uzależnienie, motywacja.

■ **Keywords:** methylphenidate, modafinil, atomoxetine, stimulant, addiction, motivation.

■ **Abstract:** Cognitive function allows people to learn new things and expend knowledge. Today, substances which support this abilities are applied as medications for reducing symptoms of diseases or disorders concerning cognitive dysfunction. These include: ADHD, dementia, narcolepsy, depression, etc. Substances referred to as neurostimulants are also used illegally. This phenomenon is very popular among students.

The reason for this is urge to improve academic performance and sometimes just for recreational purposes. The popularity of neurostimulants was also huge in the past. The good example of this might be World War II, at the time pervitin containing amphetamine was very well known and used. Today, it is a wider range of stimulants and a knowledge about them is larger. The main objective of using is improving the concentration, memory and reduce the time of studying. It is important to remember side effect, including addiction.

### ■ Wprowadzenie

Neurostymulanty ze względu na swój pobudzający charakter poprawiają umiejętności kojarzeniowo-poznawcze i wpływają pozytywnie na motywację. Terapia neurostymulantami stosowana jest w leczeniu zaburzeń deficytów uwagi, nadmiernej senności, czy w pracy zmianowej. Obecnie w leczeniu stosuje się metylofenidat, atomoksetynę, modafinil, a nawet amfetaminę. Do niebezpiecznych substancji o podobnym działaniu zalicza się kokainę, ecstazy, czy nawet metylenodioksyamfetaminę (MDMA). Mimo ogólnego zakazu stosowania tych stymulantów, są one nadal nadużywane, ze względu na silne działania odurzające. Jednak niosą za sobą ogromne ryzyko uzależnienia. Już małe ich ilo-

ści mają wpływ na organizm, przez co łatwo je przedawkować i doprowadzić do zgonu. Przewlekle stosowane wyniszczają organizm i uniemożliwiają normalne funkcjonowanie [1].

W niniejszym artykule zostanie przedstawionych kilka najpopularniejszych neurostymulantów, czyli metylofenidat, modafinil i atomoksetyna. Szczególna uwaga będzie skupiona na korzyściach i zagrożeniach płynących z pozarejestrowanego stosowania tych leków.

Ludzki mózg jest bardzo złożoną strukturą, która podlega dalszym badaniom, aby zrozumieć w pełni jego działanie i wpływ na nasze społeczne funkcjonowanie, wyrażanie emocji, umiejętności uczenia się, zapamiętywanie, przywoływanie wspomnień, spostrzeganie i re-

agowanie na bodźce. Dzięki tej wiedzy możliwe jest zrozumienie patomechanizmów zaburzeń psychicznych i odkrycie sposobów ich leczenia. Leki stosowane przez osoby zdrowe w celu poprawienia funkcji poznawczych mogą znaleźć miejsce w psychiatrii. Możliwe jest wykorzystywanie ich jako wspomagaczy w psychoterapiach lub jako dodatkowych leków w politerapiach farmakologicznych. Mimo pozytywnych skutków badań nad stymulatorami OUN, potrzebna jest dalsza weryfikacja korzyści i zagrożeń wynikających z farmakoterapii [2].

Poniższy artykuł prezentuje mechanizm działania atomoksetyny, modafinilu i metylofenidatu oraz dostępność tych specyfików w obecnym świecie i podejście do ich stosowania, szczególnie przez osoby zdrowe. Poruszony zostanie aspekt stymulantów w kontekście II wojny światowej, aby wskazać na różnice w ich używaniu wtedy i dzisiaj.

Wzmacniacze funkcji poznawczych w obecnych czasach są łatwo dostępne poprzez różnego rodzaju strony internetowe, dzięki którym można kupić bez recepty i bez ograniczeń np. modafinil czy metylofenidat. Do kupna większych ilości zachęcają różnego rodzaju promocje i darmowe wysyłki. Badania tego typu były przeprowadzone w Wielkiej Brytanii i wykazały ogromną popularność tych medykamentów [3].

Atomoksetyna należy do grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu noradrenaliny. Substancję tę wykorzystuje się głównie w terapii ADHD [4].

Modafinil jest stymulantem OUN wykorzystywanym do zmniejszania objawów nadmiernej senności, np. narkolepsji. Właściwości modafinilu pomagają osobom zmagającym się z przewlekłym zmęczeniem. Dotyczy to głównie osób z chorobą Parkinsona lub pracujących zmianowo [5].

Metylofenidat podobnie jak wyżej wymieniony modafinil należy do grupy neurostymulantów. Wykorzystuje się go do leczenia ADHD i narkolepsji [6].

## ■ Historia neurostymulantów w II wojnie światowej – amfetamina

II wojna światowa była jednym z największych pokazów sił militarnych ówczesnych mocarstw. Ważne było nie tylko zaawansowanie technologiczne sprzętu wojskowego, ale też kondycja i odwaga żołnierzy. Tutaj z pomocą „przyszła” amfetamina.

Amfetamina należy do amin sympatykometycznych, z pobudzającym wpływem na OUN. Dzięki temu sprawdza się w leczeniu ADHD, nadpobudliwości, narkolepsji itd. Jednak szybko okazało się, że oprócz tak pozytywnych działań, ma też ciemne strony, a mianowicie działanie narkotyzujące. Było i jest to powodem, dla którego amfetamina bywa chętnie nadużywana [7].

Rok 1887 był ważnym okresem dla przyszłych wydarzeń, szczególnie dla II wojny światowej, ponieważ została wtedy po raz pierwszy zsyntetyzowana amfetamina na Uniwersytecie w Berlinie przez rumuńskiego chemika **Lazara Edeleanu**. Oczywiście jej stymulujące działanie na organizm poznano później, ponieważ wymagało to wielu testów. Swoją największą popularność zdobyła w XX w., jako popularny lek na wszystko: astmę, otyłość, narkolepsję, depresję... Im więcej widziano pozytywnych efektów, tym lista wskazań się wydłużała. Amfetamina znalazła również zastosowanie w wojskowości, jako środek na zwiększenie mobilizacji zmęczonych żołnierzy. Zostało to wykorzystane w hiszpańskiej wojnie domowej [8,9].

Aby zrozumieć skutki jej oddziaływania, warto zwrócić uwagę na mechanizm działania. Amfetamina ze względu na podobieństwo w strukturze do neuroprzebieżników łatwiej wchodzi w interakcje z białkami transportującymi i receptorami OUN, szczególnie tych przeznaczonych dla dopaminy, serotoniny i noradrenaliny. Między innymi zwiększa wyrzut noradrenaliny z komórek nerwowych, przyczyniając się do pobudzenia kolejnych neuronów. Zwiększa to aktywność mózgu, powodując efekt pobudzenia, przyjemności i euforii [7,10].

W 1940 r. nazistowscy żołnierze zażywali ogromne ilości pigułek metamfetaminy, po czym w 1941 r. niemieckie ministerstwo zdrowia uznało Pervitin za lek zakazany. Przyczyną takiej decyzji były napływające z frontu doniesienia o niesubordynacji żołnierzy. Było to efektem przedawkowania narkotyku. Amfetamina dostając się do neuronów, powodowała zwiększenie stężenia dopaminy w cytoplazmie. Następnie ulegała rozkładowi przez monoaminooksydazę (MAO). Metabolit ulegał kolejnym przekształceniom, podczas których powstawały duże ilości nadtlenu wodoru, którego natomiast nie były w stanie neutralizować enzymy. W efekcie powstawały wolne rodniki przyczyniające się do neurodegeneracji mózgu. Zdarzały się także inne skutki uboczne, jak zawały serca, ataki paniki, zgony z przeciążenia organizmu. W rezultacie stwierdzono, że efekty niepożądane przewyższają korzyści [10,11].

W tym samym czasie Brytyjczycy uznali za uzasadnione przyjmowanie amfetaminy. Tą drogą poszli wkrótce Amerykanie. Było to spowodowane walką aliantów nie tylko z nazistami, ale też z niedoborem snu. Pierwotny efekt był idealny, gdyż zapobiegał zmęczeniu i wyczerpaniu fizycznemu. Zauważono, że niwelował objawy depresyjne. Sądzono też, że przy dłuższej terapii zapobiegał załamaniom psychicznym. [9]

Piloci, aby móc opanować nerwy i wytrwać w wymagających misjach, pozbawiających ich snu, stosowali amfetaminę np. w dwóch dawkach 5-miligramowych: pierwsza dawka – wlot na wrogą przestrzeń powietrzną i druga – po zrzuconiu bomby. W czasie II wojny światowej tego typu metody były stosowane na szeroką skalę. **Po zaobserwowaniu skutków ubocznych u żołnierzy, takich jak uzależnienia, psychozy, zaczęto odchodzić od stosowania narkotyków jako wspomagaczy** [9].

W ostatnich dekadach można zauważyć wzrost zainteresowania substancjami stymulującymi wśród żołnierzy. Przykładem takiego zdarzenia może być informacja o omyłkowym bom-

bardowaniu przez amerykańskich pilotów F-16 niedaleko Kandaharu w Afganistanie w 2002 r. Zginęło wtedy czterech żołnierzy oddziału kanadyjskiego, a ośmiu zostało rannych. Ten skandal obiegł cały świat i spowodował ujawnienie zastosowania narkotyków przed tą misją. Linią obrony tych pilotów było to, że amfetaminę zażyli pod presją przełożonych [9].

### ■ Atomoksetyna – mechanizm działania

Atomoksetyna jest wysoce selektywnym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Substancja ta blokuje presynaptyczny transporter noradrenaliny, powodując tym samym wzrost jej stężenia w szczelinach synaptycznych. Uważa się, że nie działa w sposób bezpośredni na nośniki serotoniny i dopaminy, w bardzo małym stopniu wiąże się też z innymi receptorami noradrenergicznymi, również inne nośniki neuroprzekaźników i ich receptory mogą łączyć się w małym stopniu z wyżej wymienioną substancją. Zaczęto wykorzystywać atomoksetynę w leczeniu zaburzeń funkcji poznawczych i wydajności u dzieci i dorosłych w zespołach nadpobudliwości psychoruchowej z deficytami uwagi. Jest dostępna w formie twardych kapsułek [12,14].

Jej farmakokinetyka jest podobna w różnych grupach wiekowych i ma charakter liniowy niezależnie od możliwości metabolicznych. Całkowita dostępność biologiczna wynosi od 63% do nawet 94% po podaniu *per os* [14].

W organizmie powstają dwa główne metabolity atomoksetyny na drodze oksydacji: 4-hydroksyatomoksetyny i N-demetyloatomoksetyny. N-demetyloatomoksetyna charakteryzuje się znacznie obniżoną aktywnością farmakologiczną, porównując do wyjściowego leku. 4-hydroksyatomoksetyna wykazuje działanie inhibicyjne na presynaptyczny transporter noradrenaliny, czyli zwiększa zewnątrzkomórkowe stężenie noradrenaliny w szczelinie synaptycznej. Podobnie dzieje się z nośnikiem dla serotoniny. Prawdopodobnym skutkiem glukuronizacji 4-hydroksy-

atomoksetyny jest obniżenie wpływu na nośnik serotoniny. Atomoksetyna nie wykazuje działania psychostymulującego, przez co rzadko jest uważana za wzmacniacz poznawczy, chociaż ma działanie nootropowe. Niemniej jednak badania wykazują, że atomoksetyna wiążąc się z transporterami serotoniny i powoduje osłabienie działania nootropowego. Dzieje się tak dlatego, że pozasynaptyczna serotonina może wpływać negatywnie na pamięć, a nawet może mieć działanie lękogenne [14,15].

**Lek ten daje pozytywny efekt w łagodzeniu objawów i prewencji nawrotów nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi.** Co więcej, nie zwiększa częstości występowania tików nie tylko u chorych na ADHD, ale również przy innych zaburzeniach, takich jak np. zespół Tourette'a [14].

Skuteczną farmakoterapią dla chorych na ADHD jest stosowanie leków pobudzających, np. metylofenidatu lub też niestymulantów, do których należy atomoksetyna. Efektem takiego leczenia jest poprawa funkcji poznawczych dzięki noradrenalinie i dopaminie, chociaż dokładny mechanizm działania pozostaje nieznany [13].

W czasie trwania farmakoterapii atomoksetyną można było zauważyć u chorych tendencje suicydalne, takie jak myśli samobójcze czy próby odebrania sobie życia. Wykazano to w badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą, w których grupa przyjmująca lek miała nieznaczną, ale jednak zwiększoną skłonność do samobójstw, w porównaniu do pacjentów przyjmujących placebo. Tego typu stan rzeczy może być wtórny wobec chwiejności emocjonalnej, zwiększonej agresji czy też wrogości, które zostały udokumentowane w badaniach klinicznych [14].

Stosowanie tego leku u osób z wadami serca jest mniej bezpieczne ze względu na przypadki nagłej śmierci. W takich sytuacjach wskazana jest wcześniejsza konsultacja z kardiologiem. Sama terapia powinna przebiegać ze szczególną ostrożnością.

Oprócz negatywnego wpływu substancji na układ sercowo-naczyniowy (wzrost ciśnienia),

może powodować objawy psychotyczne i maniakalne, np. halucynacje, urojenia, stany pobudzenia maniakalne [14].

Pozytywnym aspektem jest jego niski potencjał uzależniający, przez co wydaje się być stosunkowo bezpieczny w dłuższym stosowaniu [15].

## ■ **Metylofenidat – charakterystyka**

Metylofenidat w swej strukturze przypomina amfetaminę, gdyż jest on pochodną piperydiny, a ta z kolei jest strukturalnie bliska amfetaminie. Konsekwencją takiego podobieństwa jest stymulujący charakter metylofenidatu na ośrodkowy układ nerwowy, jednak z większym wpływem na psychikę. Uważa się, że substancja ta powoduje uwalnianie noradrenaliny z zakończeń aksonalnych, zwiększając neuroprzeżywalność.

Metylofenidat występuje w formie mieszaniny racemicznej, co daje nam jego dwa izomery różniące się aktywnością farmakologiczną, a mianowicie izomer prawoskrętny działa aktywniej niż lewoskrętny.

W badaniach udowodniono poprawę funkcjonowania i zwiększenie wydajności osób chorych na ADHD. Wskazane jest też stosowanie w leczeniu nadmiernej senności. Ciekawym zjawiskiem jest uspokajający wpływ leku na dzieci dotknięte nadpobudliwością. **Mimo że widoczne są skutki oddziaływania metylofenidatu, to dokładny mechanizm działania dalej pozostaje niejasny** [19,17].

Przeprowadzono badania z podwójną ślepą próbą na 30 pacjentach z naczyniowymi zaburzeniami poznawczymi, które poważnie wpływają na pogorszenie funkcji poznawczych i w efekcie prowadzą do otępienia. U tych osób zastosowano galantaminę, metylofenidat i placebo, w trzech oddzielnych sesjach badawczych, w różnym porządku. Okazało się, że najlepszą opcją terapeutyczną na zwalczanie objawów wyżej wymienionej choroby jest metylofenidat, ponieważ poprawiał on funkcje poznawcze, ale też nie powodował poważnych skutków ubocznych

w porównaniu do galantaminy, która dodatkowo nie dawała tak pozytywnych efektów w formie ustąpienia objawów [18].

Przeprowadzone badania na szczurach wykazały, jaki wpływ ma wczesna ekspozycja metylofenidatu na organizm. Szczury mają identyczne szlaki i układy neuroprzekazników z pewnymi wyjątkami, co sprawia, że wyniki są bardziej wiarygodne. Okazało się, że przewlekłe stosowanie metylofenidatu może sprzyjać powstaniu napięcia związanego z lękiem trwającym nawet w życiu dorosłym oraz prowadzić do zmian w funkcjonowaniu okołodobowym. Niestety ostatnie badania na szczurach nie były przeprowadzone w taki sposób, aby można było bez obaw podejść do terapeutycznego znaczenia wyników [15].

Lek ten ze względu na swój nie do końca poznany mechanizm działania charakteryzuje się wieloma działaniami niepożądanymi, często mało charakterystycznymi.

Przykładami potencjalnych działań niepożądanych są: ból głowy, podrażnienie błony śluzowej jamy ustnej i gardła, bezsenność, nasilenie objawów ADHD, osłabienie, nadciśnienie, zawroty głowy, tiki, agresja, niepokój, chwiejność emocjonalna, urojenia, manie, depresja. U kobiet w ciąży nie zaleca się stosowania tego specyfiku ze względu na potencjalny szkodliwy wpływ na płód [19,20]. Okazało się również, że metylofenidat może wpływać na przedwczesne dojrzewanie płciowe. Zauważono takie efekty u siedmiorga dzieci w wieku od ponad 7 do niespełna 9 lat, leczonych metylofenidatem na ADHD przez przynajmniej pół roku. Przeprowadzono im badania endokrynologiczne i ocenę antropometryczną. Wykonano również testy stymulacji hormonu uwalniającego LH, które wykazały centralne reakcje dojrzewania płciowego. Wiek kostny okazał się wyższy niż wiek biologiczny [16].

### ■ Modafinil – mechanizm działania

Modafinil jest stymulantem ośrodkowego układu nerwowego, który należy do nieamfetaminowych neurostymulantów. Związek ten struktu-

ralnie jest inny niż amfetamina, przez co uważa się, że nie wpływa on na uwalnianie noradrenaliny i dopaminy. Mimo wielu wątpliwości co do mechanizmu działania modafinilu, sądzi się, że może on polegać na hamowaniu zwrotnego wychwytu dopaminy i zmiany w funkcjonowaniu innych szlaków neurochemicznych, np. serotonergicznym, histaminergicznym, GABAergicznym i innych. Modafinil występuje w formie dwóch enancjomerów S i R. Enancjomer R ma własną nazwę: armodafinil i uważa się, że to od niego pochodzą efekty psychotropowe modafinilu. Oba enancjomery wykazują działanie pobudzające OUN, różnica występuje w farmakokinetyce i okresie półtrwania [5,21,22].

**Modafinil okazał się skuteczny w stanach nadmiernej senności, np. w narkolepsji. Właściwości modafinilu pomagają osobom zmagającym się z przewlekłym zmęczeniem.** Dotyczy to głównie osób z chorobą Parkinsona lub pracujących zmianowo [5].

Modafinil wykazuje łatwą wchłanianiałość, osiągając maksymalne stężenie w organizmie po ok. 3 godzinach. Okres półtrwania waha się w wartościach 12-15 godzin. W dużej mierze ulega metabolizmowi w wątrobie i w postaci zmienionej jest usuwany z moczem. Tylko niewielka część (do 10%) usuwana jest z organizmu w formie pierwotnej. Zaburzenia funkcjonowania wątroby lub nerek mogą wpływać na eliminację substancji. Co więcej, substancja ta wchodzi w interakcje z wieloma lekami, przez co należy w sposób ostrożny przyjmować modafinil, szczególnie u osób z chorobami towarzyszącymi, leczonymi przewlekłe [22,23].

Działaniami niepożądanymi są m.in.: bóle głowy, wahania nastroju, niepokój, bezsenność, nudności, niestrawność, kołatanie serca, wysypki na skórze, a nawet myśli samobójcze [20].

### ■ Metylofenidat a studenci

Ze względu na pożądane skutki działania metylofenidatu jest on chętnie stosowany przez osoby młode, w tym studiujące. **Przeprowadzono**

**po raz pierwszy badania w Islamabadzie i w Rawalpindi wśród studentów medycyny dotyczące popularności metylofenidatu**, w tym uwzględniając aspekty psychologiczne, społeczne, biologiczne i epidemiologiczne. Informacje zebrano dzięki specjalnie przygotowanemu kwestionariuszowi. W samej próbie wzięło udział 400 studentów, w tym nieco ponad połowa to kobiety, średnia wieku to ok. 21 lat. Znaczna część nie chorowała na ADHD, co oznacza, że nie miała legalnego dostępu do leku. Aspekt emocjonalny związany z osiąganymi wynikami w nauce przez studentów był czymś nowym w tego typu badaniach.

Reasumując, tylko 37 osób przyjmowało metylofenidat, w tym 10 z ADHD. Głównymi motywami przyjmowania była obawa przed słabymi rezultatami w nauce lub też cele rekreacyjne, często spowodowane presją rówieśników. Sposobem na zaopatrzenie się w stymulant byli przede wszystkim znajomi – w 68%. Lekarze stanowili 32% źródła pozyskiwania metylofenidatu.

Ponad połowa respondentów uznała, że nastąpiła poprawa wyników egzaminów, reszta nie odniosła takiego wrażenia lub nie była tego pewna. Główne odczucia towarzyszące uzyskiwaniu wyników w nauce to przede wszystkim podekscytowanie, kolejne o podobnym rozkładzie w odpowiedziach to niepokój i satysfakcja, wysoko znalazło się też rozkojarzenie i zaraz za tym poczucie zagrożenia. Oczywistymi pozytywnymi odczuciami było polepszenie uwagi i spadek zmęczenia, które są spowodowane najprawdopodobniej przez wzrost aktywności obszarów odpowiedzialnych za możliwość skupienia uwagi, do których należą mózdzek, płat potyliczny i skroniowy.

Zgłaszane skargi na objawy niepożądane to ból głowy, odczucie zmęczenia, uzależnienie i bóle uogólnione. Jak się okazuje, metylofenidat może pomagać w nauce, jednak często jest przyjmowany niewłaściwie pod presją otoczenia, co może potęgować skutki uboczne i uzależnienie. W takim wypadku zagrożenia z zażywania przewyższają zalety produktu [29].

**W Brazylii przeprowadzono przekrojowe badania wśród studentów, które miały sprawdzić powszechność stymulantów, ich dostępność i motywację stosowania.** Jak się okazało, niewielka część osób przyjmowała substancje poprawiające funkcje poznawcze w ciągu ostatnich 12 miesięcy. Grupa studentów prawa wykazała zwiększone zainteresowanie stymulantami i deklarowała ich przyjmowanie. Istotnym powodem, dla którego część ankietowanych nie przyjmuje specyfiku, to działania niepożądane. Sposobem pozyskiwania leku wśród osób zdrowych są znajomi, a największą popularnością cieszył się metylofenidat. Wielu studentów wykazywało chęć przyjmowania neurostymulantów, co stanowi problem do rozważenia w kontekście społecznym [27]. Nabywanie stymulantów bez recepty i bez kontroli stanowi poważny problem dla zdrowia publicznego. Badania sugerują, że podobny trend jak w Brazylii jest na całym świecie. Wiadomo również, że w latach 2000-2013 konsumpcja metylofenidatu znacząco wzrosła. Warto wspomnieć, że stosowanie metylofenidatu u dorosłych nie jest zalecane, nawet biorąc pod uwagę ADHD czy narkolepsję. Dlatego warto zastanowić się nad słusznością przepisywania metylofenidatu takim pacjentom [30].

Mimo wielu zagrożeń płynących ze stosowania metylofenidatu, jego przyjmowanie może być uzasadnione ze względu na działanie motywujące do pracy intelektualnej. W zależności od cech osobniczych, niektóre osoby są bardziej skupione na wykonywaniu zadań, inne zaś mają duży z tym problem. Dotyczy to postrzegania rezultatów pracy jako warte poświęcenia energii i czasu. Odpowiada za to naturalny poziom dopaminy w prążkowiu i im więcej go, tym łatwiej zmotywować się do aktywności. Studenci, którzy mają problem z nauką, mogą mieć niski poziom tego neuroprzekaźnika, więc sięgają po metylofenidat. Zwiększa on farmakologicznie poziom dopaminy w prążkowiu przez zablokowanie wychwytu zwrotnego. Dzięki temu takie

osoby widzą więcej korzyści z włożonego wysiłku, przez co praca staje się łatwiejsza i przyjemniejsza [28].

Kolejnym potencjalnym wpływem, budzącym pewny niepokój, jest osłabienie reakcji na bodźce z otoczenia. Długotrwałe stosowanie metylofenidatu przyczyniało się do zmniejszania uwagi na zagrożenie przez danio pręgowane. Okazało się, że u dorosłych ryb neurostymulant dawał bardziej niepożądany efekt niż u młodszych osobników. To może stanowić pewne zagrożenie, takie jak ryzykowne zachowania, dla młodych dorosłych stosujących metylofenidat, aby polepszyć swoje wyniki w nauce. Takie osoby mogą okazać się niebezpieczne dla swojego otoczenia i bliskich. Jednak badania te wymagają dalszej analizy, aby określić poziom zagrożenia dla człowieka [32].

Pozytywne skutki metylofenidatu są z pewnością dostrzegane przez studentów, ale już działania niepożądane, takie jak potencjał uzależniającego, są bagatelizowane. Przez wpływ metylofenidatu na korę przedczołową i jądro ogoniaste, które należą do układu nagrody, może dojść do uzależnienia od substancji [33]. Utrata kontroli nad przyjmowaniem specyfiku może prowadzić do depresji.

### ■ Modafinil – lek doskonały?

Modafinil jest lekiem nootropowym, działającym inaczej niż klasyczne stymulanty, jednak efekt działania jest zadowalający. Działania niepożądane są mniej specyficzne, a zatrucia czy uzależnienia zdarzają się bardzo rzadko, przez co można go uznać za względnie bezpieczny. Stosowany jest w przypadkach narkolepsji, POChP i w zaburzeniach snu związanych z pracą zmianową. Równie skuteczny jest w leczeniu ADHD, demencji starczej, ospałości poznieczuleniowej, u chorych onkologicznie itp. Osoby zdrowe też chętnie stosują ten środek, aby zmniejszyć senność i poprawić możliwości poznawcze. Takie zażywanie leku zaliczamy do pozarejestrowanych [21,36].

Stymulanty są znane od wieków, początkowo przyjmowano je z ogromnym entuzjazmem, po czym trafiały na listę substancji zakazanych, np. kokaina, amfetamina. Dzisiaj również szuka się wspomagaczy, które pozwolą w większym stopniu „wykorzystać” mózg, niż jest to możliwe na co dzień.

Coraz większa popularność modafinilu czy metylofenidatu nasuwa pytanie, czy taki trend jest bezpieczny dla ogółu społeczeństwa i konkretnie dla jednostki przyjmującej takie środki. Modafinil wspomaga rozwój przyjmującego przez wpływ na funkcje poznawcze niezwiązane z emocjami, ale też i z nimi związane [34].

Opinie na temat modafinilu są bardzo pozytywne. Uważany jest za produkt bardzo bezpieczny, dający duże efekty. Skutki uboczne są mało dostrzegalne i nieistotne w kontekście korzyści. Co ważne, tolerancja na tę substancję nie została uchwycona. Pacjenci przyjmujący modafinil przewlekłe nie musieli zwiększać dawki, aby utrzymać efekt działania na pożądanym poziomie. Jest to znacząca różnica, przy porównaniu tego stymulanta do narkotyków o działaniu pobudzającym [26].

**Ciężko jest przedawkować modafinil, co oznacza, że jest on względnie bezpieczny i nietoksyczny, ale może prowadzić do nadciśnienia, powodować tachykardię, pobudzenie, a w skrajnych przypadkach prowadzić do psychoz [22].**

Jak już wcześniej wspomniano, przeprowadzone badania, w których uczestnicy zostali losowo przydzieleni do grup ze sprayem do nosa placebo – imitacja modafinilu, inni dostawali nocebo w sprayu lub nie dostali aerozolu w ogóle. W czasie przeprowadzania badania dokonywano oceny umiejętności poznawczych, okazało się, że uczestnicy otrzymujący placebo zauważyli poprawę swoich funkcji poznawczych i czuli się bardziej pobudzeni niż grupa stosująca nocebo. Sama świadomość otrzymania modafinilu sprawiła odczucie wzrostu wydajności. Taka manipulacja zmienia postrzeganie badanego, ma on

pewne oczekiwania względem aerozolu, który miał być modafinilem. To sprawia, że taka osoba czuje się bardziej wydajna i mniej zmęczona, chociaż w rzeczywistości jej faktyczna zdolność uczenia się pozostaje bez zmian.

Chęć osiągnięcia dobrych wyników i bycia wydajnym w swojej pracy jest tak duża, że osoby zdrowe sięgają po neurostymulanty. Badania dowodzą, że opinie osób przyjmujących tego typu substancje są zabarwione osobistymi przekonaniem i oczekiwaniami co do efektu, przez co wypowiedzi na forach lub w ankietach nie są w stanie przedstawić w sposób wiarygodny korzyści i zagrożeń płynących z takiej farmakoterapii [35].

**Nieodpowiedzialna długofalowa neurostymulacja może mieć konsekwencje w zaburzeniach metabolicznych organizmu.** Deprywacja snu prowadzi do zaburzeń hormonalnych, co w efekcie ma wpływ na cały organizm. Aby sprawdzić skutki takiego zjawiska, postanowiono podawać szczurom dawkę modafinilu odpowiednią do masy ciała i przez pewien określony czas. Monitorowano w tym czasie glikemię. Efektem takiej terapii była hiperglikemia, dyslipidemia, wzrost masy ciała. Przy długotrwałym i nieostrożnym stosowaniu modafinilu występowały zaburzenia metaboliczne. Osoby korzystające z takiego wsparcia powinny być świadome tych działań niepożądanych, gdyż są one niespecyficzne i postępują powoli, a co ważne, również mogą być śmiertelne [36].

Działania niepożądane modafinilu związane są raczej z ogólnoustrojowymi skutkami jego stosowania niż z samym mechanizmem działania. Ograniczenie snu przez stosowanie tego leku powoduje, iż organizm traci homeostazę utrzymywaną przez wysypianie się. Powoduje to m.in. osłabienie układu odpornościowego. Długotrwały brak snu może być przyczyną wielu infekcji, zakażeń, a nawet nowotworzenia. Dlatego ważne jest rozważne stosowanie tej substancji.

## ■ **Atomoksetyna – substancja poprawiająca funkcje poznawcze**

Atomoksetyna jest obecnie stosowana do leczenia nadpobudliwości z deficytem uwagi. Jej mechanizm działania głównie polega na hamowaniu zwrotnego wychwytu noradrenaliny, jednak jak wiadomo, dokładny mechanizm działania nie jest poznany [13,14]. Dotychczas atomoksetyna nie była intensywnie badana pod kątem poprawy dodatkowych funkcji poznawczych, jednak istnieją pewne dowody, iż takie właściwości posiada. Przeprowadzono badania na młodych dorosłych szczurach i dojrzałych małpach. Badania polegały na wykonaniu pewnych testów, sprawdzających różne umiejętności, np. pamięć przestrzenną, możliwość skupienia uwagi, otwartość umysłu, radzenie sobie z emocjami. Okazało się, że atomoksetyna w zależności od dawki poprawiała funkcje poznawcze, takie jak możliwość skupienia uwagi, oraz pamięć przestrzenną. Atomoksetyna w małych dawkach w połączeniu z donepezilem wykazywała pozytywny efekt, szczególnie w przypadku koncentracji na zadaniach, powodując mniejsze rozproszenie uwagi. Wnioskując można stwierdzić, że **atomoksetyna jest obiecującym lekiem na poprawę funkcji poznawczych w monoterapii, jak i w politerapii zaburzeń typu ADHD czy zaburzeń pamięci** [37].

Ciekawym randomizowanym badaniem z podwójną ślepą próbą jest wpływ atomoksetyny na jakość życia młodych osób chorujących na ADHD w wieku od 6 do 17 lat, które sprawiają pewne problemy wychowawcze. Sprawdzano za pomocą kwestionariusza KINDL-R sześć wymiarów życia: samopoczucie fizyczne i emocjonalne, samoocenę, relacje z bliskimi, tj. przyjaźń, życie rodzinne i szkolne. 180 badanych podawano atomoksetynę lub placebo przez 9 tygodni. Wyniki pokazały, że jakość życia znacznie się poprawiła po farmakoterapii w porównaniu do placebo. Jedynie samopoczucie fizyczne uległo pogorszeniu, życie szkolne nie uległo zmianie. Reasumując, można stwierdzić, że badany lek ma pozytywny wpływ na jakość życia [38].



Porównano skuteczność działania metylofenidatu i atomoksetyny u 168 osób młodych w wieku od 7 do 16 lat z zaburzeniami uwagi, niezażywających nigdy narkotyków. 24-tygodniową drogą farmakologiczną przydzielano losowo. Badano przystosowanie społeczne młodzieży, czyli ich relacje z rówieśnikami, jakość życia szkolnego i zachowanie.

Metylofenidat i atomoksetyna miały podobny pozytywny efekt w poprawie dostosowania się do społecznych norm badanych osób. Poprawie uległo m.in. życie szkolne i kontakt z rówieśnikami. Atomoksetyna okazuje się nową alternatywą dla typowych stymulantów i skutków ubocznych z nimi związanych [39].

### ■ Współczesne podejście do neurostymulantów

Obecnie dostępność do leków poprawiających uwagę jest wysoka. Można je nabyć bez recepty przez internet. Przeprowadzone badania w Wielkiej Brytanii udowodniły łatwość dostępu do tego typu specyfików. Sprzedawcy na stronach internetowych kuszą rabatami i darmowymi dostawami dla zamówień dużych ilości. Brak ograniczenia górnego pułapu wielkości zamówienia i stosunkowo niskie ceny zachęcają do kupowania ich w większych ilościach. To oznacza prawie nieograniczone możliwości nabycia leków.

Często też nie ma informacji na temat źródła medykamentów, co przekłada się na ich skład i jakość. **Stanowi to poważne zagrożenie dla zdrowia i życia potencjalnych klientów, gdyż nie wiadomo, jaka dawka substancji jest bezpieczna i czy produkt jest zgodny z opisem.** Niemniej jednak popularność neurostymulantów jest ogromna [3].

Biorąc pod uwagę popularność i pozytywne opinie na temat leków wzmacniających funkcje poznawcze, warto przyrzeć się stanowisku osób zażywających. Przeprowadzono badania w formie ankiety dotyczące stanu psychicznego pacjentów i ich wcześniejszych doświadczeń z narkotykami.

Pytania dotyczyły modafinilu, częstości przyjmowania, wielkości zażywanych dawek, motywacji przyjmowania, efektu działania itd. Po przeanalizowaniu 404 odpowiedzi, okazało się, że główną grupą przyjmującą stymulant są młodzi mężczyźni ok. 27 lat, z pochodzenia Amerykanie lub Brytyjczycy, którzy są w trakcie studiów lub ukończyli studia i pracują. Część z nich miała depresję, zaburzenia lękowe lub depresję z zaburzeniami lękowymi. Wiele osób miało wcześniej do czynienia z narkotykami. Głównym celem stosowania modafinilu była poprawa koncentracji, innym motywami było wydłużenie czasu pracy, wzrost wydajności pracy, praca zmianowa, egzaminy itd. Respondenci twierdzili, że stymulant ma więcej zalet niż wad, im więcej go przyjmowali, tym więcej zauważali korzyści. Lek uważany był za bezpieczny i niewielu ankietowanych zgłaszało uzależnienie od niego. Reasumując, neurostymulant postrzegany jest jako natychmiastowa korzyść przewyższająca ryzyko [26].

Badania naukowe dowiodły, że studenci stosujący *smart drugs* oczekują od nich realnego efektu, takiego jak zniesienie zmęczenia, wzrost wydajności, ale też poprawy rzeczywistej wydajności poznawczej, czyli czujności, pamięci roboczej, ciągłej uwagi i podzielnej uwagi. W pewnym badaniu 75 studentów w przedziale wiekowym 18-37 lat podzielono na trzy grupy. Pierwsza otrzymywała aerozol placebo, dla nich w domyśle modafinil, druga grupa nocebo – vividrin, w domyśle lek upośledzający wydajność, a trzecia grupa nie otrzymywała żadnego aerozolu [24].

Podsumowując, sama świadomość otrzymania modafinilu poprawiała skupienie uwagi i zmniejszała zmęczenie, oczywiście nie zwiększało to rzeczywistej wydajności. Głównymi powodami, dla których młodzież akademicka stosuje stymulanty, są: chęć poprawy wyników, zintensyfikowanie pracy w określonym czasie czy poprawa codziennej koncentracji na uczelni.

Świadectwem wzrostu popularności leków nootropowych może być fakt, że niedawno zostały wykryte w ściekach, wodach powierzchni-

niowych, a nawet w wodzie pitnej. Może to stanowić zagrożenie dla środowiska, ponieważ możliwość oczyszczania wody z tych leków jest ograniczona [24,25].

### ■ Kontrowersje i zastrzeżenia

Stosowanie tego typu specyfików jest też w pewien sposób kontrowersyjne ze względu na aspekt moralny. Nie wiadomo do końca, jaki będzie efekt przyjmowania neurostymulantów przez dłuższy czas i czy jakość wiedzy, jaką posiadają studenci „na dopingu”, będzie zadowolająca. Co zwraca szczególną uwagę, a zarazem budzi pewne obawy, to liniowy wzrost zażywania stymulantów. Może to prowadzić do poważnego nadużywania takich substancji [27]. Pojawia się wiele prac zwracających uwagę na zagrożenia, jakie niosą stymulanty stosowane pozarejestryjnie w kontekście zdrowia publicznego. Oznacza to, że problem jest większy niż może się wydawać.

Brak dostatecznej wiedzy o działaniach niepożądanych podczas dłuższego stosowania stymulantów, częste przekonanie o małej ich szkodliwości lub o przewadze korzyści nad zagrożeniem, również brak kontroli organów państwowych nad dystrybucją i jakością medykamentów powinny budzić niepokój naukowców i zintensyfikować prace badawcze nad neurostymulantami. W efekcie da to odpowiedź na nurtujące kwestie i pomoże w uregulowaniu dostępu do tych leków, określi bezpieczne dawki i długość terapii [31].

**Trwają dyskusje na temat zasadności stosowania tych leków**, ponieważ z jednej strony zwiększają koncentrację uwagi, polepszając wyniki w pracy, zmniejszając prawdopodobieństwo popełnienia błędu, w efekcie prowadząc do podwyższenia jakości prowadzonych usług. Z drugiej strony istnieją obawy, czy taka farmakoterapia może mieć niekorzystny wpływ na osoby przyjmujące neurostymulanty przez dłuższy czas, czy osoby nieprzyjmujące takich substancji z różnych przyczyn, np. braku dostępności lub środków, będą mogły konkurować z osobami stosującymi je w szkole i na rynku pracy.

W tym momencie nie wiadomo, jaki to może mieć ogólny wpływ na społeczeństwo, jeśli stosowanie leków zwiększających uwagę stałoby się powszechną normą. Na pewno widoczna jest zwiększająca się ich popularność, a więc może to świadczyć nie tylko o zwiększonej dostępności, ale też o zwiększającej się akceptacji społecznej, co jest krokiem do spopolnienia neurostymulantów. Ma to dobre, jak i złe strony, co zostało przedstawione wyżej, a na efekt musimy jeszcze poczekać [35].

### ■ Podsumowanie

Neurostymulanty wydają się środkami stosowanymi dopiero w dzisiejszych czasach, jednak jak się okazuje, były również zażywane na szeroką skalę wcześniej, np. amfetamina podczas II wojny światowej. Każdy w życiu spotyka się z substancjami stymulującymi OUN; są to nie tylko środki farmakologiczne, ale też produkty spożywcze, takie jak np. kawa zawierająca kofeinę. Efekt wydajności jest różny w zależności od zastosowanej substancji i jej dawki, również różne działania są niepożądane. Ważnym aspektem jest **potencjał uzależniający**; to jedno z ważniejszych działań niepożądanych neurostymulantów. Na szczęście jest on bardzo różny w zależności od stymulanta.

Powodami, dla którego sięga się po tego typu farmaceutyki, jest poprawa funkcji poznawczych i zniwelowanie zmęczenia, czyli innymi słowy poprawa wydajności osoby przyjmującej. Ma to na celu poradzenie sobie z wymaganiami pracy, uczelni, opanowanie danej partii materiału w krótkim czasie. Zdarza się, że przyjmowane są w nieodpowiednio dużych ilościach, wywołując przy tym efekt odurzenia. Oznacza to, że zażywane są w celach rekreacyjnych. Grupa, wśród której narasta popularność zażywania tych substancji, to środowisko studenckie. Następuje zauważalny wzrost popularności tych substancji, co może sugerować łatwiejszy dostęp, ale też społeczne przyzwolenie na ich stosowanie. Jednak ich wpływ przy dłuższym stosowaniu pozostaje

dalej nieznanym i nie wiadomo, jakie to może mieć konsekwencje dla zdrowia publicznego.

Obecnie wiadomo, że metylofenidat jest bardzo skuteczny, jednak działania niepożądane mogą budzić wątpliwości co do bezpieczeństwa stosowania. Modafinil okazuje się być świetnym stymulantem dającym lepsze efekty niż wyżej wymieniony, również skutki uboczne są mniej nasilone, a co ważne – działa mniej uzależniająco. Atomoksetyna jest jeszcze nie do końca zbadana, jednak wpływa pozytywnie na poprawę funkcji poznawczych, choć należy do środków niestymulujących.

Zwracając uwagę na skutki uboczne opisanych stymulantów, można stwierdzić, że jeśli będą one stosowane w odpowiednim, rozsądnym sposobie, to mogą okazać się całkiem bezpiecznymi lekami. Skutki uboczne będą występować rzadziej i w mniej nasilony sposób. Również potencjał uzależniający może mieć mniejszy wpływ na osobę przyjmującą. © P

Autor korespondujący:  
adas.labuda@gmail.com.  
Nadesłano: 29-07-2020

#### Piśmiennictwo:

1. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Central Nervous System (CNS) Stimulants. [Updated 2014 Feb 13].
2. Normann C, Nissen C, Frase L. Neuroenhancement strategies for psychiatric disorders: rationale, status quo and perspectives. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2012 Nov;262 Suppl 2:S113-6.
3. Hockenhuil J, Wood DM, Dargan PI. The Availability of Modafinil and Methylphenidate Purchased from the Internet in the United Kingdom Without a Prescription. *Subst Use Misuse*. 2020;55(1):56-65.
4. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Atomoxetine. [Updated 2017 Jul 27].
5. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Modafinil. [Updated 2017 Jul 20].
6. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Methylphenidate. [Updated 2020 Feb 3].
7. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Amphetamines. [Updated 2016 Apr 8].
8. Nali J. Narkotyki zwany amfetaminą. Krajowe Biuro ds. Przeciwdziałania Narkomanii. SIU nr 4. 2017;
9. Bukowczan-Rzeszut A. Naćpani alianci. Czy o wyniku II wojny światowej przesądziły narkotyki? ciekawostkihistoryczne.pl. 2018.
10. Kamińska K. Genotoksyczne efekty działania substancji psychoaktywnych. *Wszczęchwiat*. 2016, t. 117;7-9.
11. Józwik A. Naziści na spidzie, czyli farmakologiczne oswojenie lęku, *industrialart.eu*.
12. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Atomoxetine. [Updated 2017 Jul 27].
13. Robbins TW. Pharmacological treatment of cognitive deficits in non-dementing mental health disorders. *Dialogues Clin Neurosci*. 2019 Sep; 21(3):301-308.
14. leki.urpl.gov.pl/files/Strattera.pdf [data dostępu 11.05.2020].
15. Urban KR, Wen-Jun Gao. Psychostimulants As Cognitive Enhancers in Adolescents: More Risk than Reward? *Front Public Health*. 2017; 5:260.

16. Ergür AT, Gül H, Gül A. Methylphenidate and Central Precocious Puberty: A Probable Side Effect among Seven Children with the Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2019 Aug 31;17(3):446-449.
17. LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012-. Methylphenidate. [Updated 2020 Feb 3].
18. Leijenaar JF, Groeneveld GJ, Klaassen ES, Leeuwis AE, Scheltens P, Weinstein HC, et al. Methylphenidate and galantamine in patients with vascular cognitive impairment-the proof-of-principle study STREAM-VCI. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Jan 7;12(1):10.
19. leki.urpl.gov.pl/files/25\_Medikinet\_5\_10\_20\_tabl\_5\_10\_20.pdf [data dostępu 11.05.2020].
20. Thakrar C, Patel K, D'ancona G, Kent BD, Nesbitt A, Selsick H, et al. Effectiveness and side-effect profile of stimulant therapy as monotherapy and in combination in the central hypersomnias in clinical practice. *J Sleep Res*. 2018 Aug; 27(4):e12627.
21. Sousa A, Dinis-Oliveira RJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the cognitive enhancer modafinil: Relevant clinical and forensic aspects. *Subst Abuse*. 2020;41(2):155-173.
22. Greenblatt K, Adams N. Modafinil [Updated 2019 Dec 16]. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Available.
23. Robertson P Jr, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet*. 2003;42(2):123-37.
24. Winkler A, Hermann C. Placebo- and Nocebo-Effects in Cognitive Neuroenhancement: When Expectation Shapes Perception. *Front Psychiatry*. 2019 Jul 12;10:498.
25. Wilms W, Woźniak-Karczewska M, Corvini PF, Chrzanowski Ł. Nootropic drugs: Methylphenidate, modafinil and piracetam - Population use trends, occurrence in the environment, ecotoxicity and removal methods - A review. *Chemosphere*. 2019 Oct;233:771-785.
26. Teodorini RD, Rycroft N. Smith-Spark J.H., The off-prescription use of modafinil: An online survey of perceived risks and benefits. *PLoS One*. 2020 Feb 5;15(2):e0227818.
27. de Oliveira Cata Preta B, Miranda VIA, Bertoldi AD. Psychostimulant Use for Neuroenhancement (Smart Drugs) among College Students in Brazil. *Subst Use Misuse*. 2020;55(4):613-621.
28. Westbrook A, van den Bosch R, Määttä JJ, Hofmans L, Papadopetaki D, Cools R, Frank MJ. Dopamine promotes cognitive effort by biasing the benefits versus costs of cognitive work. *Science*. 2020 Mar 20;367(6484):1362-1366.
29. Javed N, Ahmed F, Saheed S, Amir R, Khan H, Iqbal SP. Prevalence of Methylphenidate Misuse in Medical Colleges in Pakistan: A Cross-sectional Study. *Cureus*. 2019 Oct 9;11(10):e5879.
30. Cândido RCF, Perini E, Pádua CM, Junqueira DR. Prevalence of and factors associated with the use of methylphenidate for cognitive enhancement among university students. *Einstein (Sao Paulo)*. 2019 Oct 24;18:eAO4745.
31. Farooque SV, Rostain AL, Montano CB, Mason O, Antshel KM, Newcorn JH, Systematic Review: Nonmedical Use of Prescription Stimulants: Risk Factors, Outcomes, and Risk Reduction Strategies. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2020 Jan; 59(1):100-112.
32. Brenner RG, Oliveri AN, Sinnott-Armstrong W, Levin ED. Effects of sub-chronic methylphenidate on risk-taking and sociability in zebrafish (*Danio rerio*). *Naunyn Schmiedeberges Arch Pharmacol*. 2020 Feb 6.
33. Venkataraman SS, Claussen CM, Kharas N, Dafny N. The prefrontal cortex and the caudate nucleus respond conjointly to methylphenidate (Ritalin). Concomitant behavioral and neuronal recording study. *Brain Res Bull*. 2020 Apr;157:77-89.
34. Brühl AB, d'Angelo C, Sahakian B.J. Neuroethical issues in cognitive enhancement: Modafinil as the example of a workplace drug? *Brain Neurosci Adv*. 2019 Feb 15;3:2398212818816018.
35. Winkler A, Hermann Ch. Placebo- and Nocebo-Effects in Cognitive Neuroenhancement: When Expectation Shapes Perception. *Front Psychiatry*. 2019;10:498.
36. Kumar M, Maqbool S. Memory improvement by modafinil at cost of metabolic hazards? A study to decipher the benefits and risks of modafinil in rats. *Neurotoxicology*. 2020 Feb 29;78:106-115.
37. Callahan PM, Plagenhoef MR, Blake DT, Terry AV Jr. Atomoxetine improves memory and other components of executive function in young-adult rats and aged rhesus monkeys. *Neuropharmacology*. 2019 Sep 1;155:65-75.
38. Wehmeier PM, Schacht A, Dittmann RW, Helsberg K, Schneider-Fresenius C, Lehmann M, Bullinger M, Ravens-Sieberer U. Effect of atomoxetine on quality of life and family burden: results from a randomized, placebo-controlled, double-blind study in children and adolescents with ADHD and comorbid oppositional defiant or conduct disorder. *Qual Life Res*. 2011 Jun; 20(5):691-702.
39. Shang CY, Shih HH, Pan YL, Lin HY, Gau SS. Comparative Efficacy of Methylphenidate and Atomoxetine on Social Adjustment in Youths with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2020 Apr; 30(3):148-158.