Środki wspierające poprawę funkcji poznawczych – co powinniśmy o nich wiedzieć

Andrzej Stańczak¹, Wiesława Lewgowd²

¹Katedra Farmacji Stosowanej, Zakład Farmacji Aptecznej, Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska

²Wydział Farmaceutyczny, Uniwersytet Medyczny w Łodzi, Polska (emerytowany pracownik)

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Andrzej Stańczak, Zakład Farmacji Aptecznej,
Uniwersytet Medyczny, Muszyńskiego 1, Łódź,
Polska; e-mail: andrzej.stanczak@umed.lodz.pl

Źródła finansowania

Nie wskazano źródeł finansowania.

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.03.10

Zaakceptowano: 2021.05.02

Opublikowano on-line: 2021.05.06

DOI

10.32383/farmpol/136335

ORCID

Andrzej Stańczak (ORCID id: 0000-0001-8589-6149)

Wiesława Lewgowd

(ORCID id: 0000-0003-0801-8902)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Cognitive enhancers – what we should know about them

Nootropics also called smart drugs, memory enhancers, neuroenhancers, cognitive enhancers, are a chemically and pharmacologically heterogeneous group of medicines and active substances that improve mental functions such as memory, intelligence, motivation, attention, and concentration. They are used to treat cognition deficits in patients suffering from dementia, schizophrenia, stroke, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, Huntington's disease, and ADHD. According to the definition, which was proposed by a Romanian psychologist and chemist Corneliu E. Giurgea nootropics should be characterized by the ability to cross the blood-brain barrier, lack of typical pharmacological effects of psychotropic medicines, a small number of reported side effects, and extremely low toxicity. Their pharmacological activity depends on various mechanisms of action. They stimulate the metabolism of nerve cells and increase their resistance to hypoxia, regulate cerebral circulation, as well as exhibit anticoagulant/antiplatelet and neuroprotective properties. In addition, these compounds directly or indirectly increase the concentration of neurotransmitters essential for appropriate brain functioning such as acetylcholine, dopamine, and glutamate. Therefore, procognitive medicines which increase cholinergic transmission are used in the symptomatic treatment of mild to moderate dementia associated with Alzheimer's disease. Collaterally to synthetic nootropics, there is also a group of natural plant substances that have proven the ability to improve brain function. They have a beneficial effect on cognitive functions such as learning ability, memory, concentration and exhibit neuroprotective action. Natural nootropics also slow down the aging processes, progressing with age and intensifying cognition deficits. But nowadays, medicines that help people with neurological and psychiatric conditions are used by healthy individuals as brain boosters because they increase concentration level, motivation, memory functions, and efficiency while reducing sleep time without feeling tired. Therefore, they are willingly taken by students and people working in highly competitive industries. There is a number of natural and synthetic brain boosters available, but some of them exhibit a lot of side effects.

Keywords: nootropics, pro-cognitive drugs, cognitive enhancers.

© Farm Pol, 2021, 77(4): 201–219

Wstęp

Środki nootropowe, zwane popularnie nootropami, stymulatorami pamięci/neuronów to produkty lecznicze, suplementy diety lub żywność funkcjonalna wspomagające poprawę funkcji poznawczych, a w szczególności pamięć, kreatywność i motywację działania. Nazwę swoją zawdzięczają rumuńskiemu chemikowi i psychologowi Corneliu E. Giurgea (odkrywcy właściwości piracetamu), który w 1972 r. utworzył to pojęcie, wykorzystując dwa greckie rzeczowniki *noos* (dopełniacz słowa *nóus* – rozum, intelekt) oraz *trop*, wyraz wywodzący się od rzeczownika *trópos*, a oznaczający zwrot, zmianę, odmianę, sposób [1, 2].

Według z Corneliu E. Giurgea środki nootropowe powinny:

- wspierać poprawę pamięci i zdolności przyswajania wiedzy;
- podtrzymywać funkcje kognitywne także w niesprzyjających warunkach;
- zwiększać efektywność mechanizmów kontrolnych w regionach korowych i podkorowych mózgu;
- zwiększać odporność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) na działanie czynników szkodliwych (działanie neuroprotektoryjne);
- wykazywać brak typowych dla leków psychotropowych efektów silnego pobudzenia lub sedacji;
- charakteryzować się brakiem lub ograniczonymi działaniami niepożądanymi [3].

Funkcje poznawcze (ang. *cognitive functions*) nazywane także procesami poznawczymi lub zdolnościami poznawczymi to podstawowe działania pozwalające człowiekowi na poznawanie rzeczywistości, przyswajanie wiadomości oraz orientację w otaczającym go świecie. Można powiedzieć, że jest to cykl przetwarzania nabywanej wiedzy, zachodzący w układzie nerwowym, polegający na odbieraniu informacji z otoczenia, jej przechowywaniu i przekształcaniu oraz ponownym wprowadzeniu do środowiska w formie reakcji, jaką jest nasze zachowanie. Dzieli się je ogólnie na procesy elementarne i złożone, a do tych pierwszych zalicza się:

- percepcję – odbieranie informacji z otoczenia;
- uwagę – selekcjonowanie odebranych informacji;
- pamięć – przechowywanie informacji;
- kontrolę poznawczą – kontrolowanie przebiegu procesów poznawczych;
- funkcje wykonawcze – inicjowanie aktywności celowej, będącej odpowiedzią na złożone i świadome reakcje organizmu;

- funkcje ekspresyjne, np. mówienie, pisanie, rysowanie, gesty, ruch – uważane za wynik aktywności procesów poznawczych.

Natomiast za złożone procesy poznawcze uważa się:

- myślenie – tworzenie modelu rzeczywistości i dokonywanie na nim przekształceń;
- język – czyli wykorzystywanie systemu kodującego znaczenia za pomocą symboli i zasad oraz ich stosowanie, umożliwiające porozumiewanie się z innymi osobami [4].

Za prawidłowe poznawanie i przekształcanie rzeczywistości odpowiadają struktury anatomiczne zlokalizowane w różnych częściach OUN. Jest to przede wszystkim hipokamp (część układu limbicznego) – parzysty twór umiejscowiony w obszarze płatów skroniowych kory mózgowej kresomózgowia. Odpowiada on za przenoszenie informacji z pamięci krótkotrwałej do długotrwałej, a więc za utrwalanie nabytych informacji (tzw. tworzenie i przekształcanie śladów pamięciowych), pamięć przestrzenną i nawigację oraz za długotrwale wzmocnienie synaptyczne (ang. *Long-Term Potentiation*, LTP) – mechanizm zwiększania intensywności przewodzenia synaptycznego. Hipokamp jest także strukturą mózgową podlegającą neurogenezie, tj. posiadającą zdolność do tworzenia nowych neuronów i do ograniczonego zwiększania swojej objętości [5]. W kontroli ruchu, funkcji poznawczych, emocji i motywacji uczestniczą także (położone w centralnej części mózgu) jądra podstawy, w tym jądro ogoniaste oraz skorupa. Funkcje pamięci roboczej pełni kora przedczołowa, natomiast ciało migdałowate – grupa jąder będąca częścią układu limbicznego – jest odpowiedzialna za pamięć emocjonalną, rozpoznawanie stresora oraz udział w ocenie bodźców zewnętrznych [6].

Zaburzenia funkcji poznawczych, problemy z pamięcią, orientacją przestrzenną, uczeniem się towarzyszą wielu stanom chorobowym, np.:

- schorzeniom neurologicznym – udarom, chorobom Alzheimera, Parkinsona, Huntingtona, zespołom otępiennym;
- zespołowi nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD);
- problemom psychiatrycznym, np. depresji opornej na leczenie, chorobie afektywnej dwubiegunowej, zespołom urojeniowym, problemom po przeżyciu traumatycznego wydarzenia;
- urazom głowy;
- nowotworom OUN;
- ciężkim zaostrzeniom przewlekłych chorób somatycznych;
- zespołowi chronicznego zmęczenia;

- zaburzeniom snu i czuwania;
- efektem nadużywania substancji zmieniających świadomość, tj. substancji psychoaktywnych, narkotyków, alkoholu;
- zespołom odstawiennym, związanym z zaprzestaniem przyjmowania substancji uzależniających.

Zaburzenia kognitywne towarzyszą także zatruciom metalami ciężkimi oraz schorzeniom endokrynologicznym, takim jak: niedoczynność tarczycy, choroba Addisona, choroba Cushinga czy niedoczynność przysadki mózgowej [7].

W ostatnich latach modnym zjawiskiem społecznym stał się *biohacking*, czyli modyfikowanie fizjologii ludzkiego organizmu z wykorzystaniem środków zapewniających poprawę funkcji poznawczych. Po *brain boosters*, *smart drugs* (bo tak popularnie nazywa się tę grupę stymulatorów procesów poznawczych) sięgają osoby, które chcą zmienić swój naturalny stan fizjologiczny. Podniesienie poziomu koncentracji, motywacji, funkcji pamięci, efektywności przy ograniczeniu liczby godzin snu i braku odczucia zmęczenia stanowi, jak się niektórym wydaje, klucz do osiągnięcia życiowego sukcesu. I tak leki, które w pierwotnym założeniu miały służyć leczeniu osób ze schorzeniami neurologicznymi i psychiatrycznymi są obecnie często wykorzystywane jako substancje „dopingujące mózg”. *Smart drugs* zażywane są w celu poprawy wydajności organizmu, gdyż pozwalają człowiekowi na przekroczenie własnych, naturalnych ograniczeń. Dlatego stosują je studenci dążący do poprawy efektywności uczenia się i zapamiętywania, osoby pracujące na stanowiskach wymagających posługiwania się inteligencją kognitywną w branżach o dużej konkurencji, a także sportowcy, którym *smart drugs* pomagają zwiększyć skupienie i orientację przestrzenną [8, 9].

Strategie poprawy funkcji poznawczych

Układ nerwowy charakteryzuje się nie tylko pobudliwością na bodźce wywołujące szybkie i przejściowe zmiany czynnościowe neuronów, ale także neuroplastycznością, zwaną również plastycznością neuronalną. Obejmuje ona ścieżki transdukcji sygnału i indukcję ekspresji genów, zmianę transmisji sygnału między neuronami w istniejących połączeniach, jak również powstawanie nowych synaps [2]. Zdolność do elastycznych zmian w strukturze sieci neuronalnej na wszystkich piętach układu nerwowego, tworzenie nowych połączeń oraz ich reorganizacja zachodząca wraz z upływem czasu i nabytymi doświadczeniami pozwala

na optymalizację pracy OUN oraz lepszą adaptację do występujących zmian środowiskowych, istotnych w procesach poznawczych. Neuroplastyczność niesie ze sobą także możliwość regeneracji neuronów zarówno funkcjonalnie, jak i anatomicznie, a trwale modyfikacje w mózgu ograniczają skutki urazów lub zmian patologicznych [10].

Pod względem molekularnym, w procesach poznawczych szczególne znaczenie przypisuje się transmitterom dwóch układów: cholinergicznego i glutaminianergicznego. O ile układ glutaminianergiczny pełni zasadniczą funkcję w tworzeniu śladów pamięciowych, w zarządzaniu tymi śladami główną rolę odgrywa układ cholinergiczny przodomózgowia [6, 11]. Do plastyczności neuronalnej, tak istotnej w procesach neurogenezy, uczenia się i zapamiętywania przyczynia się także równowaga między układem glutaminianergicznym a GABA-ergicznym. Prawidłowa współpraca obu tych systemów stanowi bowiem zasadniczy mechanizm kontroli funkcji OUN [12]. Zaburzeniom funkcji poznawczych towarzyszy również obniżona transmisja dopaminergiczna szlaku mezoaktywnego, którego aksony mają swoje zakończenia w korze przedczołowej mózgu. Dysfunkcja ta leży u podstaw uzależnień i chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Parkinsona [13]. W funkcjonowaniu pamięci długotrwałej i przestrzennej, jak również w regulacji emocji, szczególna rola przypada hipokampowi, którego aktywność jest regulowana także przez układ serotonergiczny. Nieodór serotoniny może więc przyczyniać się nie tylko do rozwoju depresji, ale także do upośledzenia funkcjonowania hipokampa, zmniejszenia jego objętości, a co za tym idzie obniżonej plastyczności neuronalnej oraz problemów z pamięcią i koncentracją [14].

Stymulacja funkcji poznawczych wynikająca z zastosowania środków nootropowych może odbywać się na różnych drogach. Uwzględniając mechanizm oddziaływania na OUN można wyróżnić:

- wspomaganie farmakologiczne, którego celem jest:
 - dostarczenie prekursorów neuroprzekaźników;
 - zwiększenie dostępności neuroprzekaźnika;
- polepszenie funkcjonowania OUN poprzez:
 - poprawę krążenia mózgowego;
 - dostarczenie składników energetycznych lub odżywczych;
- działania neuroprotektoryjne:
 - zapobiegające uszkodzeniom komórek mózgowych oraz ich ochrona przed stresem oksydacyjnym [1, 15].

Neuroprzekaźniki bezpośrednio wpływające na funkcje poznawcze

Aktywatory glutaminianu

Kwas L-glutaminowy (glutaminian, GLU) jest zasadniczym neuroprzekaźnikiem pobudzającym w hipokampie i korze przedczołowej, zaangażowanym w procesy poznawcze [12, 16]. To endogenny związek magazynowany w pęcherzykach synaptycznych części presynaptycznej neuronów, powstający po enzymatycznym przekształceniu L-glutaminy przy udziale glutaminyazy. Uwolniony do synapsy glutaminian może wiązać się z receptorami lub zostać przetransportowany przez transporter aminokwasów pobudzających do komórki gwałtownej, gdzie następnie przy udziale syntetazy glutaminy ponownie ulegnie przemianom do L-glutaminy, przenoszonej przez odpowiednie transportery poza komórkę gwałtowną, a potem do neuronu, w którym ponownie ulegnie przemianom enzymatycznym do glutaminianu. W stanie fizjologicznym kwas L-glutaminowy występuje w równowadze dynamicznej z kwasem γ -aminomasłowym (GABA), co zapewnia prawidłowe funkcjonowanie OUN, gdyż nadmierna bądź długotrwała stymulacja receptorów glutaminianergicznych, będąca wynikiem wzrostu stężenia selektywnego agonisty lub egzogennej analogów glutaminianu skutkuje wystąpieniem ekscytotoksyczności, przyczyniającej się do uszkodzenia komórek budujących strukturę OUN [6, 11].

Glutaminian odpowiada za pamięć i zdolność uczenia się, a dysfunkcja działania układu glutaminianergicznego może być jednym z powodów występowania schorzeń układu nerwowego, takich jak: depresja, zaburzenia lękowe, choroba Parkinsona czy schizofrenia. Działa poprzez aktywację jonotropowych receptorów szybkiego przekazywania synaptycznego (iGluR) oraz 8 podtypów receptorów metabotropowych (mGluR1–GluR8) związanych z białkami G, pośredniczących w tzw. wolnej transmisji synaptycznej. Znane są trzy typy receptorów jonotropowych dla glutaminianu: receptor kainowy (KA), receptor α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy (AMPA) oraz receptor N-metylo-D-asparaginowy (NMDA). Ich nazwy wywodzą się od selektywnych agonistów, choć endogenne aminokwasy – kwas L-glutaminowy i L-asparaginowy pobudzają wszystkie podtypy receptorów glutaminianergicznych [17].

Receptor KA, którego swoistym ligandem jest kwas kainowy (2-[2-karboksy-4-(2-propenylo-pirydyn-3-yl)octowy) jest najmniej poznany ze wszystkich receptorów jonotropowych dla glutaminianu. Jego podjednostki występują w korze

nowej, korze obręczy, jądrze ogoniastym, hipokampie, wzgórzu, podwzgórzu oraz w warstwie komórek ziarnistych mózdzku, jednak ich funkcje nie są do końca poznane [17].

Receptor AMPA jest jednym z najbardziej rozpowszechnionych receptorów OUN, aktywowany przez kwas α -amino-3-hydroksy-5-metylo-4-izoksazolopropionowy. Występuje powszechnie we wzgórzu, podwzgórzu, korze mózgowej, hipokampie, jądrach podstawy oraz mózdzku. Uważany jest za czynnik regulujący neurotransmisję w synapsach pobudzających [17]. Aktywatory receptora AMPA wykazują silne działanie prokognitywne. Jednak ich zastosowanie kliniczne, ze względu na ekscytotoksyczność oraz niekorzystny wpływ na układ GABA-ergiczny jest wykluczone. W praktyce wykorzystuje się więc allosteryczne ligandy wiążące się z receptorem AMPA w innym miejscu niż substancja endogenna. Związki te zwane pozytywnymi allosterycznymi modulatorami (ang. *Positive Allosteric Modulator*, PAM) same w sobie nie powodują aktywacji receptora, lecz modulują jego odpowiedź poprzez wzmocnienie siły działania liganda endogennego. Zastosowanie modulatorów (PAMs) receptorów AMPA spowalnia tempo ich dezaktywacji w hipokampie, zwiększa siłę i czas trwania odpowiedzi pobudzającej, poprawiając tym samym funkcje poznawcze, w tym pamięć krótkotrwałą [18]. Jako PAMs wykorzystywane są pochodne:

- pirolidyny (racetamy), np. piracetam;
- benzamidowe (ampakiny, znane także jako pochodne CX), np. ampalex (CX-516); CX-717, farampator (CX-691);
- benzotiadiazyny, np. IDRA-21;
- biarylopropylosulfonamidowe, np. LY-392,098, LY-404,187, inne [19].

Piracetam należy do grupy pirolidynów pierścieniowych, pochodnych kwasu γ -aminomasłowego. Z dostępnych danych wynika, że jego mechanizm działania nie jest swoisty. Prawdopodobnie podnosi stabilność błon komórkowych przez interakcję z fosfolipidami. Wpływa także na przemiany energetyczne w komórkach OUN, zwiększając wykorzystanie tlenu i glukozy oraz poprawia ukrwienie mózgu, zmniejszając lepkość krwi, usprawniając mikrokrajenie bez poszerzania światła naczyń krwionośnych [11, 20]. Właściwości te są wykorzystywane w profilaktyce zatorów mózgowych [21]. Piracetam nie aktywuje receptorów NMDA i kainowych [22]. Uważa się go jednak za pozytywnego allosterycznego modulatora (PAMs) receptorów AMPA, gdyż zwiększa gęstość miejsc przyłączania (ang. *binding sites*) w receptorach AMPA oraz usprawnia przepływ jonów wapnia do wnętrza neuronów. Wpływa również na układ cholinergiczny

przyspieszając wykorzystanie acetylocholiny w mózgu oraz nasila proces zwany precyzyjnym wychwytem choliny (ang. *High-Affinity Choline Uptake*, HACU) – prekursora acetylocholiny [23]. Lek ten jest wskazany w leczeniu zaburzeń procesów poznawczych w zespołach otępiennych (z wyjątkiem choroby Alzheimer), mioklonii pochodzenia korowego, zaburzeniach dyslektycznych równocześnie z terapią logopedyczną oraz w zawrotach głowy pochodzenia ośrodkowego i obwodowego [20]. Pozytywne allostryczne modulatory (PAMs) receptora AMPA wykazują obiecujący potencjał jako przyszłe leki przeciwdepresyjne, antypsychotyczne, prokognitywne oraz przeciwparkinsonowskie. Wiele z nich jest jednak jeszcze na etapie badań przedklinicznych lub różnych etapach badań klinicznych.

Pobudzenie receptora AMPA jest niezbędne do zaktywowania drugiego receptora dla glutaminianu – NMDA, który jest kanałem jonotropowym rozpowszechnionym w hipokampie, korze mózgowej i wzgórzu. Jego selektywnym agonistą jest kwas *N*-metylo-D-asparaginowy, jednak aktywacja samego receptora wymaga (obok endogennego liganda) jednoczesnego przyłączenia cząsteczek glicyny lub seryny, jonów cynku (Zn^{2+}) oraz zmiany potencjału błonowego receptora, blokowanego przez jony magnezowe (Mg^{2+}). Receptory NMDA posiadają kilka miejsc wiążących, odpowiedzialnych za różną odpowiedź biologiczną. Ligandy mogą przyłączać się bezpośrednio do kanału jonowego, w miejscu wiązania glutaminianu, glicyny, poliamin, jonów cynku lub magnezu [17]. W warunkach fizjologicznych pobudzenie receptorów NMDA pełni kluczową rolę w procesach neuroplastyczności, uczenia się i zapamiętywania [16]. Jednak jego nadmierna aktywacja, podobnie jak receptora AMPA, odgrywa istotną rolę w procesach ekscytotoksyczności, przyczyniając się m.in. do uszkodzenia neuronów. Stymulacja receptorów NMDA w komórkach hipokampa inicjuje także tzw. długotrwałe wzmocnienie synaptyczne (LTP), skutkujące intensyfikacją fizjologicznych zmian funkcji poznawczych. Proces ten może zachodzić jedynie w obecności modulatora, którym jest dopamina [18].

W badaniach klinicznych udowodnione działanie przeciwdepresyjne, przeciwparkinsonowe, w chorobie Alzheimer, przeciw demencyjne wykazują blokery kanału receptora NMDA. Memantyna, będąca niekompetytywnym antagonistą receptora NMDA, modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu, mogące prowadzić do zaburzenia czynności neuronów. Stosowanie jej u chorych na chorobę Alzheimer stabilizuje lub poprawia parametry oceny stanu ogólnego, czynności życia

codziennego i funkcji poznawczych. Nie ma jednak dowodów na jej hamujący wpływ na procesy neurodegeneracyjne [17, 24].

W leczeniu objawów występujących w chorobie Parkinsona oraz zespołach parkinsonowskich, takich jak sztywność, drżenie, hipokinezja i akinezja stosowana jest także amantadyna. Lek ten posiada wielokierunkowe działanie farmakologiczne. Wykazuje pośrednie działanie agonistyczne w stosunku do receptorów dopaminergicznych w prążkowiu, działa synergistycznie w stosunku do lewodopy. W stężeniach terapeutycznych hamuje także uwalnianie acetylocholiny za pośrednictwem receptorów NMDA i przez to wykazuje aktywność antycholinergiczną [25].

Odwrotni agoniści receptora GABA_A podtypu $\alpha 5$

Kwas γ -aminomasłowy (GABA) jest głównym neuromediatorem hamującym aktywność OUN. Powstaje w wyniku dekarboksylacji glutaminianu pod wpływem enzymu występującego wyłącznie w cytoplazmie zakończeń GABA-ergicznych – dekarboksylazy kwasu glutaminowego. Kofaktorem tego enzymu jest fosforan pirydoksalu, aktywna forma witaminy B₆. Zsyntezowany GABA jest przechowywany w ziarnistościach w zakończeniach presynaptycznych, skąd po uwolnieniu do przestrzeni międzysynaptycznej reaguje ze swoistymi receptorami postsynaptycznymi: jonotropowym receptorem GABA_A (posiadającym siedem typów podjednostek – α , β , γ , δ , ϵ , θ , π), powiązany z białkiem G receptorem metabotropowym GABA_B lub receptorem jonotropowym GABA_C. Może także zostać z powrotem przetransportowany do neuronu, gdzie zostanie ponownie zmagazynowany w pęcherzyku synaptycznym lub ulegnie rozkładowi enzymatycznemu. Zasadniczym następstwem działania kwasu γ -aminomasłowego jest obniżenie pobudliwości komórek nerwowych oraz relaksacja komórek mięśniowych. Uważa się, że eliminacja zbędnych impulsów nerwowych zwiększa poziom koncentracji, poprawia pamięć i ułatwia przyswajanie nowych informacji [26].

Receptory glutaminianergiczne i GABA-ergiczne zlokalizowane presynaptycznie kontrolują uwalnianie w synapsach układu nerwowego zarówno GLU, jak i GABA, przy czym ponad 50% neuronów OUN bazuje na glutaminianie, a prawie 40% wykorzystuje jako neuroprzekaźnik kwas γ -aminomasłowy. Uwalnianie neurotransmiterów przez jeden wspólny neuron zapewnia równowagę, pomiędzy pobudzającym układem glutaminianergicznym i hamującym układem GABA-ergicznym, konieczną do prawidłowego przebiegu procesów fizjologicznych. Aktywność obu systemów

przyczynia się także do plastyczności neuronalnej istotnej w procesach uczenia się i pamięci. Współpraca ta ulega jednak zaburzeniu w wyniku procesów związanych ze starzeniem się organizmu, jak również leży u podstaw patofizjologii schorzeń neurodegeneracyjnych, takich jak np. choroba Huntingtona czy Alzheimera [12].

Nadzieję na poprawę zachwianej równowagi GLU/GABA i związanych z nią procesów kognitywnych stało się odkrycie odwrotnych agonistów oraz częściowych odwrotnych agonistów receptora GABA_A podjednostki $\alpha 5$. Odwrotny agonista $\alpha 5$ wiążąc się z miejscem allosterycznym w receptorze GABA_A, generuje odpowiedź przeciwną do endogennego liganda, nie indukując przy tym objawów niepożądanych, np. drgawek, będących wynikiem utraty przez GABA hamującej kontroli nad uwalnianiem glutaminianu. Warunkiem koniecznym wywołania tego efektu jest bowiem równoczesne wiązanie agonistycznego neuroprzekaźnika – kwasu γ -aminomasłowego. Przedkliniczne badania prowadzone na zwierzętach dowiodły, że związek $\alpha 5$ IA (LS-193,268) – odwrotny agonista GABA_A (selektywny względem $\alpha 5$), może skutecznie przywrócić funkcje poznawcze (krótkotrwałą pamięć i uczenie przestrzenne) w modelu oceny plastyczności synaptycznej hipokampa myszy [27]. Środek ten, oceniony w badaniach eksperymentalnych u osób w podeszłym wieku, nie poprawiał co prawda wydajności w zadaniach związanych z uczeniem, ale był w stanie odwrócić wywołane etanolem zaburzenia sprawności umysłowej u zdrowych, młodych ludzi. Badaczom pozostaje więc także ustalenie, czy związek ten jest skuteczny w stanach związanych z deficytami poznawczymi ujawniającymi się w ADHD, chorobie Alzheimera lub schizofrenii [28]. Podobne badania pod kątem wzmocnienia funkcji poznawczych przeprowadzono z częściowym odwrotnym agonistą receptora GABA_A podjednostki $\alpha 5$ – suritozolem (MDL 26 479). Brak pozytywnych wyników w leczeniu depresji i choroby Alzheimera spowodowały prawdopodobnie przerwanie dalszych badań klinicznych [29].

Substancje zwiększające dostępność acetylocholinę

Acetylocholina (ACh) jest ważnym neuroprzekaźnikiem w OUN, w układzie autonomicznym przywspółczulnym przed- i pozazwojowym, współczulnym przedzwojowym oraz transmieterem w płycie motorycznej. Powstaje na zakończeniach nerwowych w reakcji acetylokoenzymu A (acetylo-CoA) oraz choline, katalizowanej przez transferazę acetylocholinową. Wydzielona z zakończeń komórek presynaptycznych do

przestrzeni międzysynaptycznej, działa pobudzająco na dwa typy receptorów cholinergiczych uczestniczących w licznych procesach zachodzących w organizmie. Są to receptory muskarynowe (mACh) i nikotynowe (nACh), których nazwy pochodzą od ich agonistów – muskaryny i nikotyny [26]. Wśród jonotropowych receptorów nACh wyróżnia się receptory typu mięśniowego, odgrywające rolę w transmisji nerwowo-mięśniowej oraz neuronalnego (dziewięć typów podjednostek α i trzy β), uczestniczących w cyklu uczenia się i zapamiętywania, odczuwania bólu, regulacji temperatury ciała, kontroli układu krążenia oraz w rozwoju uzależnień. W procesach związanych z funkcjami poznawczymi, zwłaszcza z pamięcią operacyjną i referencyjną, kluczową rolę przypisuje się receptorom $\alpha 7$ -nACh. Są one jednym z głównych podtypów cholinergiczych receptorów nikotynowych umiejscowionych u człowieka w hipokampie (warstwa promienista, podpora hipokampa, kora śródwęchowa, zakręt zębaty), śródmózgowiu (jądro czerwienne, istota szara okołowodociągowa, istota czarna), korze mózgu, przodomózgowiu, wzgórzu, podwzgórzu, zwojach podstawy i mózdzku. Jak wykazano, receptory $\alpha 7$ -nACh modulują także uwalnianie innych neurotransmiterów, w tym glutaminianu, kwasu γ -aminomasłowego, dopaminy i noradrenaliny [30].

Cholinergiczne nootropy obejmują:

- prekursor acetylocholinę:
 - cholinę – prekursor fosfatydylocholinę i acetylocholinę [1, 18];
 - DMAE (2-dimetyloaminoetanol, N,N-dimetyloetanolamina) – produkt pośredni w endogennej syntezie cholinę [1, 18];
 - meklofenoksat – połączenia DMAE z kwasem *p*-chlorofenoksyoctowym (pCPA) [1, 18];
 - α -GPC (alfosceran cholinę, α -glicerylofosforylocholinę) – produkt dostarczający cholinę do mózgu, pokonujący barierę krew-mózg; stosowany w zaburzeniach pamięci, dezorientacji, zmniejszeniu motywacji oraz koncentracji, w zaburzeniach afektu i zachowania, niestabilności emocjonalnej, drażliwości oraz zaniku zainteresowania otoczeniem [31];
- kofaktory uczestniczące w syntezie acetylocholinę:
 - acetylo-L-karnitynę – aminokwas, który bierze udział w procesach transacetylacji i jest donorem grupy acetylowej w reakcji powstawania acetylo-CoA [1, 18];
 - witaminę B₅ (kwas pantotenowy) – kofaktor przemiany cholinę w acetylocholinę [1, 18];
- inhibitory acetylocholinoesterazy (ang. *Acetylcholinesterase Inhibitor*, AChEI) – blokujące

enzym/y rozkładający/e acetylocholinę w szczeliny synaptycznej:

- donepezil – swoisty odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy (AChE) stosowany w chorobie Alzheimera w leczeniu objawowym łagodnej do umiarkowanej ciężkiej postaci otępienia [32]. Jest także umiarkowanym inhibitorem agregacji β -amyloidu ($A\beta$) oraz sekretaz, enzymów proteolitycznych odpowiedzialnych za cięcie białka prekursorowego (ang. *Amyloid Precursor Protein*, APP) i tworzenie β -amyloidu [33];
- rywastygmina – obok acetylocholinoesterazy hamuje także butyrylocholinoesterazę (BuChE) – drugi enzym hydrolizujący acetylocholinę. Stosowana jest w leczeniu objawowym łagodnej do średnio zaawansowanej postaci otępienia typu alzheimerowskiego oraz w leczeniu objawowym łagodnej do średnio zaawansowanej postaci otępienia u pacjentów z idiopatyczną chorobą Parkinsona [34];
- galantamina – odwracalny, kompetycyjny inhibitor acetylocholinoesterazy, ale także allosteryczny modulator receptorów nikotynowych. Podawana doustnie osobom z otępieniem typu Alzheimera poprawia funkcje poznawcze, zdolności ogólnego funkcjonowania, czynności życia codziennego i opóźnia wystąpienie zaburzeń zachowania. W Polsce jest dopuszczona do obrotu w leczeniu objawowym i wspomagającym w chorobach nerwowo-mięśniowych i rdzenia kręgowego [35];
- stymulatory wychwyty zwrotnego cholinę:
 - koluracetam (BCI-540, dawniej MKC-231) – środek z rodziny racetamów, który zwiększa efektywność procesu zwanego precyzyjnym wychwytem cholinę (HACU), wpływając na tempo wychwyty do komórek nerwowych, w których cholina ulega przekonwertowaniu w acetylocholinę. Uważany za potencjalny lek w schizofrenii [36];
- agonistów receptorów nACh:
 - nikotynę – stymuluje receptory nACh zlokalizowane postsynaptycznie, a działając pobudzająco na OUN, polepsza koncentrację oraz zdolność uczenia się i zapamiętywania [1, 18];
 - isproniclinę (AZD-3480) – częściowy agonista receptora nikotynowego $\alpha 4\beta 2$ nACh. Jest na etapie badań klinicznych [1, 18];
- pozytywne allosteryczne modulatory (PAMs) receptora $\alpha 7$ -nACh, których aktywacja wywołuje silne działanie prokognitywne, neuroprotekcyjne. Na etapie badań przedklinicznych są obecnie m.in. flawonoidy [37, 38].

Substancje przyczyniające się do wzrostu poziomu dopaminy w OUN

Dopamina (3,4-dihydroksyfenyloetyloamina, DA) jest głównym neuroprzekaźnikiem katecholowym w mózgu. Wytwarzana jest przez neurony dopaminergiczne, tworzące m.in. szlak guzkowo-lejkowy, nigrostriatalny oraz szlak mezokortyko-limbiczny, dzielony często na dwie odrębne części: mezokortykalną i mezolimbiczną. Szlak nigrostriatalny jest odpowiedzialny głównie za regulację funkcji ruchowych, natomiast mezokortykalny odgrywa rolę w procesach uczenia się i zapamiętywania, a mezolimbiczny kontroluje czynności emocjonalne i motywacyjne [13]. Szlaki mezo-limbiczny oraz mezokortykalny stanowią także podstawę układu nagrody, odpowiedzialnego za subiektywne odczuwanie przyjemności lub dyskomfortu, ale jednocześnie za rozwój uzależnień. Dopamina jest syntezowana również w tkankach obwodowych (kanalikach nerkowych, pęcherzykach płucnych, trzustce oraz naczyniach krwionośnych płuc i serca), wykazując tam aktywność autokrynną [39].

Wydzielona do szczeliny synaptycznej dopamina działa przez swoje receptory dopaminergiczne, zaliczane do rodziny receptorów błonowych oddziałujących z białkiem G. Uwzględniając ich budowę oraz właściwości biochemiczne i farmakologiczne przyporządkowano je do dwóch rodzin: D_1 – podobne (obejmującej podtypy D_1 i D_5) oraz D_2 – podobne (obejmującej podtypy: D_2 , D_3 i D_4). Poprzez pobudzenie swoistych receptorów, dopamina bierze udział w regulacji procesów związanych z utrzymaniem postawy ciała i poruszaniem się, zapamiętywaniem, uczeniem się oraz interpretowaniem bodźców emocjonalnych. Zaburzenia wytwarzania, wydzielania i działania tego neuroprzekaźnika w OUN stanowią bezpośrednią przyczynę wielu chorób, w tym choroby Parkinsona, schizofrenii, uzależnień i ADHD [13].

Dopaminergiczne substancje nootropowe obejmują:

- prekursorzy syntezy dopaminy w organizmie:
 - L-fenyloalaninę – bezpośredni prekursor szlaku metabolicznego dopaminy: L-fenyloalanina $\rightarrow$ L-tyrozyna $\rightarrow$ L-DOPA $\rightarrow$ dopamina [1, 18];
 - L-tyrozynę – powstającą z L-fenyloalaniny z udziałem enzymu hydroksylazy fenyloalaninowej, cząsteczkowego tlenu i tetrahydrobiopteryny (BH_4), jako kofaktorów. W suplementacji stosuje się N-acetylo-L-tyrozynę – produkt o lepszej rozpuszczalności i wyższej stabilności [1, 18];
 - L-DOPA (L-3,4-dihydroksyfenyloalanina) – prekursor katecholamin (także dopaminy). Powstaje z L-tyrozyny przy udziale enzymu

- hydroksylazy tyrozynowej wraz z tlenem cząsteczkowym, tetrahydrobiopteryną (BH_4) oraz jonami żelaza (Fe^{2+}), jako kofaktorami. Dekarboksylaza aromatycznych L-aminokwasów (dekarboksylaza L-DOPA) przekształca L-DOPA do dopaminy z udziałem kofaktora – fosforanu pirydoksalu [1, 18];
- tetrahydrobiopterynę (BH_4) – jest kofaktorem enzymów: hydroksylazy fenyloalaniny, hydroksylazy tyrozyny, hydroksylazy tryptofanu, monooksygenazy alkilogliceroli, jak również trzech form syntazy tlenu azotu. Odpowiada za prawidłowy poziom neuroprzekazników – serotoniny, dopaminy, noradrenaliny [1, 18];
 - fosforan pirydoksalu (fosforan 5'-pirydoksalu, P-5-P, aktywna forma witaminy B_6) – kofaktor dekarboksylazy L-aminokwasów – enzymu uczestniczącego w konwersji L-DOPA do dopaminy [1, 18];
 - inhibitory wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy (ang. *Norepinephrine-Dopamine Reuptake Inhibitor*, NDRI):
 - amineptynę – trójkliczny lek przeciwdepresyjny wycofany z obrotu w UE ze względu na przypadki hepatotoksyczności; u pacjentów obok efektu antydepresyjnego po około 7 dniach stosowania wykazywała krótkotrwale działanie zbliżone do tego, jakie pojawia się po zażyciu stymulantów [1, 18];
 - metylofenidat – łagodny środek stymulujący OUN z bardziej zauważalnym wpływem na psychikę niż na aktywność ruchową. Mechanizm działania nie jest dokładnie poznany, prawdopodobnie działa przez stymulację korową oraz pobudzanie tworów siatkowatego. Stosowany jako część całościowego programu leczenia zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ADHD) u dzieci w wieku 6 lat i starszych w przypadkach, gdy inne środki zaradcze nie są wystarczające [40];
 - bupropion – nietypowy lek przeciwdepresyjny zalecany do leczenia uzależnień, także jako środek ułatwiający odzwyczajanie się od nikotyny. Wykorzystywany poza leczeniem jako preparat o działaniu ergogenicznym, w celu poprawy wyników sportowych [41];
 - inhibitory oksydazy monoaminowej typu B (ang. *Monoamine Oxidase Inhibitors*, MAO-B) – MAO-B uczestniczy w degradacji dopaminy w cytozolu neuronów dopaminergicznych; jej inhibitory podnoszą zatem poziom neuroprzekaznika i są wykorzystywane głównie w leczeniu choroby Parkinsona:
 - selegilinę – selektywny inhibitor MAO-B spowalniający proces enzymatycznego rozkładu dopaminy w mózgu oraz hamujący jej wychwyt zwrotny. Może być bezpiecznie stosowana jednocześnie z lewodopą w leczeniu choroby Parkinsona i parkinsonizmu w monoterapii lub w leczeniu wspomagającym [42];
 - rasagilinę – silny, nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B, zwiększa zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy w prążkowie. Stosowany w leczeniu idiopatycznej choroby Parkinsona w monoterapii (bez lewodopy) lub w leczeniu wspomagającym (z lewodopą) [43];
 - agonistów dopaminy (ang. *dopamine agonists*) – mimo wspólnego mechanizmu pobudzania receptorów dopaminowych różnią się powinowactwem do specyficznych podtypów receptorów:
 - ropinirol – jest nieergolinowym agonistą receptorów dopaminowych D_2/D_3 , pobudzającym receptory dopaminowe w prążkowie. Łagodzi niedobór dopaminy charakteryzujący chorobę Parkinsona [44];
 - pramipeksol – agonista dopaminy wiążący się selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D_2 -podobne, spośród których ma największe powinowactwo do podtypu D_3 . Łagodzi objawy zaburzeń ruchowych związanych z chorobą Parkinsona przez pobudzanie receptorów dopaminy w ciele prążkowym [45];
 - rotygotynę – aktywuje receptory D_3 , D_2 i D_1 skorupy jądra ogoniastego w mózgu. Stosowana w leczeniu choroby Parkinsona i zespole niespokojnych nóg [46];
 - inne:
 - modafinil – psychostymulant należący do grupy eugeroików. Wpływa na aktywność obszarów mózgu, które odpowiedzialne są za kontrolę rytmu snu i czuwania. Mechanizm działania nie został jeszcze w pełni poznany, ale prawdopodobnie lek blokuje transporter dopaminy (ang. *Dopamine Active Transporter*, DAT), hamując wychwyt zwrotny w neuronach presynaptycznych; powoduje wzrost poziomu dopaminy także w obszarze jądra półleżącego, będącego u człowieka częścią układu nagrody. Uważa się, że poprawia funkcje poznawcze. W Polsce wskazaniem do stosowania jest leczenie narkolepsji [47];
 - cytykolinę – wpływa na modulowanie neurotransmisji katecholamin. Zwiększa poziom noradrenaliny w korze mózgowej i podwzgórzu oraz dopaminy w ciele

prążkowanym, podnosi poziom serotoniny w korze mózgowej, prążkowi i podwzgórz, a acetylocholino w hipokampie i korze nowej, stymuluje aktywność hydroksylazy tyrozynowej odpowiedzialnej za przekształcenie L-tyrozyny do 3,4-dihydroksyfenyloalaniny (L-DOPA, lewodopa), prekursora dopaminy i noradrenaliny w szlaku syntezy adrenaliny [48], poprawia przemianę egzogennej lewodopy do dopaminy, spowalniając w ten sposób utratę skuteczności lewodopy stosowanej w długoterminowej terapii choroby Parkinsona. Badania sugerują, że suplementacja może łagodzić zaburzenia pamięci spowodowane warunkami środowiskowymi [49].

Neuroprzekazniki pośrednio wpływające na funkcje poznawcze

Serotonina i jej powiązania z innymi neuroprzekaznikami

Serotonina (5-hydroksytryptamina, 5-HT) jest hormonem tkankowym oraz ważnym neuroprzekaznikiem w OUN. Uczestniczy w licznych procesach fizjologicznych, zarówno obwodowych i ośrodkowych, takich jak: sen, emocje, termoregulacja, ból, aktywność motoryczna, pobieranie pokarmu, kontrola krążenia krwi i praca serca, zachowania seksualne. Jest także zaangażowana w procesy poznawcze. Powstaje w komórkach enterochromafinowych błony śluzowej jelit oraz w mózgu. Jej rozmieszczenie w obrębie mózgu jest nierównomierne. Zasadnicze skupiska neuronów znajdują się w pniu mózgu, głównie w obszarach śródmózgowia, mostu, rdzenia przedłużonego i strukturach zwanych jądrami szwu [6].

Biosynteza serotoniny obejmuje przekształcenie L-tryptofanu, egzogenego aminokwasu, w 5-hydroksytryptofan, a następnie jego dekarboksylację zachodzącą pod wpływem dekarboksylazy 5-hydroksotryptofanowej. Uwolniona do synapsy serotonina może wiązać się z receptorami pre- i postsynaptycznymi, ulegać rozkładowi enzymatycznemu lub być z powrotem transportowana do neuronu, gdzie zostanie ponownie zmagazynowana w pęcherzyku synaptycznym lub ulegnie rozkładowi enzymatycznemu do kwasu 5-hydroksyindolowego [11].

Serotonina aktywuje receptory należące do siedmiu głównych rodzin (5-HT₁-5-HT₇). Większość z nich, z wyjątkiem jonotropowych receptorów 5-HT₃, to receptory metabotropowe oddziałujące za pośrednictwem białka G [11]. Niejednorodne skutki fizjologiczne związane z neurotransmisją serotonergiczną są nie tylko wynikiem oddziaływania ze specyficznymi

receptorami, ale także powiązaniem serotoniny z układami innych neuroprzekazników. W regulacji aktywności biochemicznej mózgu uczestniczą m.in. receptory 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} biorące udział w uwalnianiu innych substancji przekazywanych – dopaminy, glutaminianu i acetylocholino. Z kolei receptory 5-HT₇, regulując pobudliwość komórek piramidowych, a także wpływając na przekazywanie GABA-ergiczne i glutaminianergiczne, uczestniczą w modulacji sieci neuronalnej hipokampa. Uważa się, że receptory te są zaangażowane w przebieg procesów patologicznych związanych z lękiem i depresją, a także zaburzeniami funkcji poznawczych oraz rytmów okołodobowych [50].

Depresja jest najbardziej znanym, niepożądanym skutkiem patologicznych zmian transmisji serotonergicznego w organizmie. Choć uważana jest za zaburzenie afektywne w jej przebiegu dochodzi także do istotnych zmian procesów poznawczych. Są to najczęściej zaburzenia funkcji wykonawczych: uwagi, pamięci krótkotrwałej (sensorycznej oraz roboczej), pamięci wzrokowo-przestrzennej oraz słuchowo-werbalnej, w rozumieniu zdolności do odbierania, przetwarzania i przechowywania wrażeń wizualnych i słuchowych. Dysfunkcje poznawcze są także związane z błędnym przetwarzaniem informacji oraz deficytami zdolności psychomotorycznych [14].

Transmisja serotonergiczna reguluje więc wiele istotnych funkcji życiowych, w tym również funkcje kognitywne, i dlatego substancje wpływające bezpośrednio na poziom tego neuroprzekaznika można uznawać jako środki usprawniające pracę mózgu. Są to:

- prekursor serotoniny:
 - L-tryptofan – niezbędny aminokwas egzogeny, dostarczany z pożywieniem. W organizmie jest substratem w syntezie serotoniny (L-tryptofan → 5-hydroksytryptofan → serotonina) [1, 18];
 - 5-hydroksytryptofan (5-HTP) – w organizmie powstaje przez addycję grupy hydroksylowej do tryptofanu w obecności enzymu hydroksylazy tryptofanowej. Jego dekarboksylacja przeprowadzana przez dekarboksylazę 5-hydroksytryptofanu prowadzi do serotoniny [1, 18];
- kofaktory:
 - fosforan pirydoksalu – kofaktor dekarboksylazy aromatycznych L-aminokwasów. Pozwala on na przekształcenie w neuronach serotonergicznego 5-hydroksytryptofanu do serotoniny [1, 18];
 - tianeptyna – lek o działaniu przeciwdepresyjnym o nietypowym mechanizmie działania; zwiększa wychwyt zwrotny serotoniny

w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa, oraz działa pobudzająco na aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie. Moduluje działanie glutamianu, hamując szkodliwą odpowiedź organizmu na stres, co prowadzi do poprawy neuroplastyczności (odbudowy objętości kory mózgowej, jądra migdałowatego i hipokampa). Wzmacnia zdolności poznawcze, w tym głównie pamięć krótkoterminową, uwagę i czas reakcji [51].

Adenozyna i jej wpływ na neuroprzebieżnictwo w OUN

Adenozyna (9-*N*-β-D-rybofuranosyloadenina, nukleozyd adeniny) jest neuromodulatorem obecnym we wszystkich komórkach mózgu, nieposiadającym własnych szlaków nerwowych. Powstaje z adenozyno-5'-monofosforanu (AMP) w reakcji katalizowanej przez 5'-nukleotydazę. Innym źródłem adenozyny w organizmie może być *S*-adenozylhomocysteina (SAH), która ulega przekształceniu do adenozyny i homocysteiny pod wpływem enzymu hydrolazy *S*-adenozylhomocysteiny (SAHH). Adenozyna może także powstawać poza komórką w wyniku hydrolizy przez ektoenzymy zewnątrzkomórkowych nukleotydów. Metabolizm adenozyny zachodzi drogą wewnątrz- i zewnątrzkomórkowej deaminacji do inozyny, z udziałem enzymu deaminazy adenozynowej (ADA) lub fosforylowania w pozycji 5' do AMP pod wpływem kinazy adenozynowej (AK).

Adenozyna jako mała, hydrofilowa cząsteczka nie może swobodnie przenikać przez błonę komórkową. Po uwolnieniu na zewnątrz komórki, zachodzącym z udziałem odpowiednich przenośników białkowych, oddziałuje na specyficzne receptory zlokalizowane na powierzchni błony komórkowej neuronów. Obecnie znane są 4 podtypy receptorów adenozynowych związanych z białkami G (A1, A2A, A2B, A3). Różnią się one wrażliwością na adenozynę, sygnalizacją wewnątrzkomórkową i dystrybucją. Receptory A1 (pobudzane są przez niskie stężenia adenozyny) występują najpowszechniej w strukturach OUN, głównie w korze mózgu, obszarach limbicznych, jądrach podstawy, mózdzku, śródmózgowiu, pniu mózgu i rdzeniu kręgowym. Ich głównym zadaniem jest presynaptyczna kontrola uwalniania neuroprzebieżników poprzez zmniejszenie wydzielania dopaminy, noradrenaliny, glutamianu, acetylocholin i serotoniny. Pozostałe typy receptorów występują licznie w OUN, przy czym najlepiej z nich poznany A2A zlokalizowany jest przede wszystkim w prążkowiu, jądrze półleżącym przegrody, węchomózgowiu, czyli strukturach mózgu o przewodzie unerwienia dopaminergicznego. Współczesne

badania dowodzą, że dzięki występowaniu kilku podtypów receptorów adenozynowych na tych samych komórkach, ich wzajemnych oddziaływań oraz interakcji z receptorami innych neuroprzebieżników adenozyna odgrywa istotną rolę w plastyczności i aktywności synaps [52].

Nieswoistym antagonistą receptorów adenozynowych, głównie receptorów A1 i A2A, powodującym ich blokadę w zakresie nanomolowych stężeń jest naturalny psychostymulant – kofeina. W badaniach na zwierzętach wykazano, że kofeina ograniczając neuromodulujący wpływ adenozyny na poziom neuroprzebieżników oddziałuje na uwalnianie dopaminy (zwiększając przebieżnictwo dopaminergiczne w części przysiódkowej kory przedczołowej) przyczynia się do wzrostu gęstości receptorów 5-HT₁ i 5-HT₂ oraz poziomu serotoniny. Ponadto, zwiększa uwalnianie glutamianu w jądrze półleżącym, redukując przy tym czasowo aktywność układu GABA-ergicznego w obrębie kory mózgowej, mózdzku, podwzgórza i prążkowie oraz podnosi poziom acetylocholin w części przysiódkowej kory przedczołowej i jej uwalnianie w obrębie hipokampa [53, 54]. Zaangażowanie kofeiny w poprawę sygnalizacji nerwowej, pobudliwości neuronów, plastyczności synaptycznej przyczynia się w konsekwencji do poprawy procesów związanych z pamięcią i uczeniem się. A zatem kofeina blokując receptory adenozynowe może zapobiegać deficytom funkcji poznawczych obserwowanym także w demencji. Dowodzą tego badania epidemiologiczne wykazujące odwrotną zależność pomiędzy spożyciem kofeiny a ryzykiem rozwoju choroby Alzheimera w późniejszych latach [55].

Środki usprawniające funkcjonowanie OUN

Optymalne funkcjonowanie OUN, kierującego naszą aktywnością, wymaga dostarczenia tlenu, odpowiednich składników odżywczych i energetycznych oraz efektywnego usuwania produktów przemiany materii. Skuteczność wymienionych procesów jest ściśle powiązana z prawidłowym krążeniem mózgowym, które w następstwie przebytych chorób bądź urazów może ulec poważnym zaburzeniom. Dysfunkcja ta postępuje także wraz z wiekiem, co oznacza częstsze występowanie chorób neurodegeneracyjnych u osób w wieku podeszłym.

W usprawnieniu krążenia mózgowego wykorzystuje się omawiany już we wcześniejszej części tego artykułu piracetam – lek o wielokierunkowym mechanizmie działania, a także nicergolinę, półsyntetyczną pochodną ergoliny – alkaloidu występującego w sporyszu. Nicergolina

wykazuje złożoną aktywność farmakologiczną. Działając antagonistycznie w stosunku do receptorów α 1-adrenergicznych, powoduje rozszerzenie naczyń krwionośnych, zwiększenie przepływu krwi w tętnicach oraz zmniejszenie oporu naczyniowego. Wpływając na aktywność fosfolipazy A2, hamuje agregację płytek krwi wyzwalaną kologenem, kwasem arachidonowym i czynnikiem aktywującym płytki krwi (ang. *Platelet-Activating Factor*, PAF). Wzmaga także aktywność neuroprzekazników w układzie cholinergicznym i adrenergicznym oraz wywiera słabe działanie dopaminergiczne i serotonergiczne. Nicergolina pobudzając procesy metaboliczne w tkance mózgowej zwiększa wykorzystanie tlenu i glukozy, wykazując przy tym właściwości antyoksydacyjne. Wpływa również na neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (ang. *Brain-Derived Neurotrophic Factor*, BDNF) należący do grupy tak zwanych neurotrofin osłabiających u osób dorosłych procesy degeneracji neuronów oraz potęgujących i indukujących plastyczność neuronalną. Zgodnie ze wskazaniami do stosowania lek ten jest zalecany w łagodnym oraz umiarkowanym otępieniu [56].

Dysfunkcje krążenia mózgowego można także łagodzić stosując produkty pochodzenia naturalnego. Zapewniają one działanie neuroprotektoryjne, poprawę funkcji kognitywnych oraz wspomagają terapię chorób neurodegeneracyjnych.

Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT)

Substancjami egzogennymi, mającymi zgodnie z oceną naukowców wpływ na rozwój i funkcjonowanie OUN oraz prawidłowość funkcji poznawczych i intelektualnych, są niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT). Są to głównie kwasy typu ω -3: kwas α -linolenowy (ALA), eikozapentaenowy (EPA) i dokozaheksaenowy (DHA). Kwasy te, o różnej długości szkieletu węglowego, stanowią podstawowy składnik fosfolipidów błon komórkowych, w tym neuronów i połączeń synaptycznych. Zapewniają ich właściwą strukturę, integralność i płynność podwójnej warstwy lipidowej, stanowiąc także matrycę dla protein błonowych. Poza funkcjami czysto strukturalnymi, NNKT odgrywają również rolę w szlakach sygnalizacji komórkowej, w tym w aktywacji systemów wtórnych przekazników w odpowiedzi na wiązanie neuroprzekazników na receptorach zewnątrzkomórkowych. Wykazano, że NNKT przyczyniają się do wzrostu aktywności cykazy adenylowej, uczestniczącej w procesie powstawania cyklicznego adenozylo-3',5'-monofosforanu (cAMP). Ten wewnątrzkomórkowy wtórny przekaznik szlaków sygnalizacyjnych, w których pośredniczą

receptory metabotropowe sprzężone z białkiem G (serotonergiczne, noradrenergiczne, dopaminergiczne), jest także aktywatorem kinazy białkowej A (PKA) fosforylującej kanały jonowe, co umożliwia przepływ jonów do wnętrza receptorów [57].

W procesach neurogenezy, synaptogenezy i rozwoju wypustek nerwowych szczególną rolę przypisuje się nagromadzonemu w mózgu DHA. Jest on zaliczany do związków o właściwościach neuroprotektoryjnych i antyapoptotycznych [58]. Kwas ten, występujący głównie w tłustych rybach żyjących w zimnych wodach morskich i oceanicznych, oleju z kryla i algach, może powstawać także w organizmie (w pewnych ograniczonych ilościach) z ALA za pośrednictwem EPA. U człowieka przemiana ta ma jednak ograniczone znaczenie dla ogólnego poziomu DHA. Zmiany metabolizmu DHA i obniżanie się jego zawartości w mózgu są uznawane za czynniki przyczyniające się do pogorszenia zdolności poznawczych związanych z wiekiem. Wydaje się więc, że suplementacja DHA może być pomocna u pacjentów z demencją starczą [59]. Przeprowadzone badania wskazują na poprawę funkcji kognitywnych w najczęstszej postaci otępienia – chorobie Alzheimera. Kwas DHA zmniejsza bowiem toksyczność β -amyloidu poprzez hamowanie produkcji nierozpuszczalnych złogów, ich przyspieszony metabolizm i fagocytozę oraz eliminację [60].

Kawa arabska (*Coffea arabica* L.), Herbata chińska (*Camellia sinensis* (L. & Kuntze))

Współczesna cywilizacja nie jest w stanie obyć się bez dwóch codziennych napojów – kawy oraz herbaty. Obydwa napary zawierają alkaloidy purynowe – kofeinę (1,3,7-trimetyloksantynę), teobrominę (3,7-dimetyloksantynę) i teofilinę (1,3-dimetyloksantynę) w zróżnicowanych (w zależności od gatunku) proporcjach substancji aktywnych. Kofeina występuje nie tylko w liściach Herbaty chińskiej (*Camellia sinensis* (L. & Kuntze)), nasionach Kawy arabskiej (*Coffea arabica* L.) i kongijskiej – Robusty (*Coffea canephora* Pierre ex Froehner), ale także w nasionach Kakaowca właściwego (*Theobroma cacao* L.), Guaranie (*Paulinia guarana* Kunth), w liściach Ostrokrzewu paragwajskiego (*Ilex paraguaiensis* A.St.-Hil.) – Yerba Mate oraz w zarodkach nasion Koli błyszczącej (*Cola nitida* (C. vera) Schott et Endlicher).

Kofeina jest psychostymulatorem niwelującym uczucie zmęczenia i senność. Poprawia również metabolizm glukozy i chroni naczynia krwionośne w mózgu. Stosowana w odpowiednio małych ilościach powoduje odczuwany wzrost uwagi

i koncentracji, zwiększa tolerancję na zmęczenie, poprawia nastrój oraz funkcje poznawcze i psychomotoryczne. Jak już wspomniano, efekt ten jest skutkiem antagonizmu wobec receptorów adenozynowych A1 i A2A w mózgu. Mechanizm działania kofeiny na naczynia krwionośne jest także w znacznym stopniu uzależniony od poziomu adenozyny. Kofeina rozszerza naczynia wieńcowe, nerkowe i skórne, a kurczy naczynia mózgowe, co ma znaczenie w leczeniu napięciowych bólów głowy i migreny [61].

Barwinek pospolity (*Vinca minor* L.)

Barwinek jest pospolitą rośliną występującą w środkowej i południowej Europie. Surowcem leczniczym jest ziele, które zawiera ponad 30 związków chemicznych. Są to alkaloidy indolowe (winkamina, wincyna, winkanoryna), kwas ursolowy, leukoantocyjanidyny, flawonoidy, triterpeny i garbniki. Winkamina jest stosowana jako składnik preparatów wspomagających leczenie nadciśnienia tętniczego. Działa uspokajająco i rozszerzająco na naczynia krwionośne (w tym mózgowe), zwiększając przepływ krwi, a przez to dowóz tlenu i składników odżywczych. U ludzi w podeszłym wieku poprawia pamięć i koncentrację, wykazując przy tym aktywność przeciwmiażdżycową, przeciwcukrzycową [62].

Winpocetyna jest syntetyczną pochodną winkaminy o złożonym mechanizmie aktywności. Działa osłonowo na tkankę nerwową łagodząc szkodliwy wpływ reakcji cytotoksycznych wywołanych przez aminokwasy. Zależnie od stężenia blokuje kanały sodowe (Na^+), wapniowe (Ca^{2+}), hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA oraz nasila neuroprotektoryjne działanie adenozyny. Winpocetyna pobudza metabolizm mózgowy: zwiększa zużycie glukozy i tlenu przez tkankę mózgową, transport glukozy przez barierę krew-mózg oraz tolerancję komórek mózgu na hipoksję. Zmienia metabolizm glukozy na bardziej korzystny, tlenowy szlak przemian energetycznych. Winpocetyna selektywnie usprawnia przepływ krwi przez naczynia mózgowe poprzez zwiększenie frakcji mózgowej pojemności minutowej serca oraz zmniejszenie oporności naczyń mózgowych (bez zmian parametrów krążenia układowego). Poprawia ukrwienie uszkodzonego obszaru niedokrwienne o słabej perfuzji. Usprawnia także mikrokreżenie mózgu hamując agregację płytek, zmniejszając patologicznie zmienioną lepkość krwi, intensyfikując zdolność do odkształcania erytrocytów oraz hamując wychwyt adenozyny przez erytrocyty, co ułatwia transport tlenu do tkanki mózgowej. Winpocetyna hamuje wybiórczo działanie izoenzymu fosfodiesterazy cGMP-PDE (zależnego od kompleksu

Ca^{2+} -kalmodulina), w wyniku czego zwiększa stężenie cAMP (cyklicznego adenozyno-3',5'-monofosforanu) i cGMP (cyklicznego guanozyno-3',5'-monofosforanu) w mózgu, wpływając na zwiotczenie mięśni gładkich naczyń krwionośnych. Podwyższa również w mózgu stężenie ATP oraz stosunek ATP/AMP (adenozyno-5'-trifosforanu/adenozyno-5'-monofosforanu), zwiększając metabolizm noradrenaliny i serotoniny oraz pobudzając układ noradrenergiczny. Działa neuroprotektoryjnie, wykazując działanie antyoksydacyjne [63].

Wskazaniem do stosowania winpocetyny jest:

- leczenie przewlekłych zaburzeń krążenia mózgowego, w tym stanów po udarze niedokrwinnym i otępienia naczyniopochodnego;
- łagodzenie psychicznych i neurologicznych objawów związanych z zaburzeniami krążenia mózgowego;
- leczenie przewlekłych zaburzeń krążenia w naczyniówce i siatkówce oka;
- leczenie zaburzeń słuchu o podłożu naczyniowym [63].

Miłorząb dwukłapowy (*Ginkgo biloba* L.)

Miłorząb dwukłapowy, zwany także japońskim, jest drzewem pochodzącym z południowo-wschodnich Chin. Jako surowiec leczniczy wykorzystywane są jego liście, stosowane w postaci sproszkowanej, po uprzednim wysuszeniu. Zgodnie z *European Union herbal monograph* produkt jest tradycyjnym ziołowym produktem leczniczym przeznaczonym do stosowania w określonym wskazaniu wyłącznie na podstawie długotrwałego stosowania. Jego wskazanie do stosowania obejmuje łagodzenie ciężkości nóg oraz uczucia zimna dłoni i stóp związanego z drobnymi zaburzeniami krążenia, po wykluczeniu przez lekarza poważnych schorzeń [64].

European Union herbal monograph dopuszcza do obrotu także suchy wyciąg z liści miłorzębu o wskaźniku ilości surowca roślinnego do ilości otrzymanego przetworu roślinnego DER 35-67:1 (ang. *Drug Extract Ratio*, DER), otrzymanego w wyniku ekstrakcji acetonem związków aktywnych z materiału roślinnego. Produkt ten ma ugruntowane zastosowanie medyczne jako ziołowy produkt leczniczy wskazany w łagodnej demencji do poprawy związanych z wiekiem zaburzeń funkcji poznawczych i jakości życia. W Polsce dostępne produkty lecznicze zawierające *G. biloba* stosowane doustnie w postaci płynnej lub stałej w postaci kapsułek, tabletek i płynu przeznaczone są wyłącznie dla osób dorosłych [64].

Główną grupę związków farmakologicznie aktywnych, obecnych w liściach miłorzębu

stanowią flawonoidy. Są to flawony, flawonole i flawanonole w postaci wolnej oraz mono-, di- i triglikozydów oraz glikozydoestrów, biflawony pochodne amentoflawonu (ginkgetyna, bilobetyna, scjadopityzyna), katechiny i oligomeryczne proantocyjanidyny. Obok flawonoidów ważną grupę aktywnych związków surowca stanowią terpenoidy, w tym specyficzne laktony diterpenowe – ginkgolidy, seskwiterpen trilaktonowy – bilobalid oraz triterpeny – sitosterol i jego glikozyd, kampesterol oraz 22-dihydrobrassikasterol. Obecność tak cennych substancji aktywnych powoduje, że *G. biloba* posiada wielokierunkową, korzystną aktywność biologiczną, w tym właściwości neuroprotektoryjne [65].

Dokładny mechanizm działania substancji aktywnych miłorzębu w otępieniu nie jest w pełni poznany. U pacjentów w podeszłym wieku obserwowano intensyfikację procesów mózgowych (uwidocznioną w obrazie EEG), zmniejszenie lepkości i agregacji płytek krwi oraz poprawę perfuzji w określonych obszarach mózgu. Chroni on zatem komórki mózgu przed uszkodzeniami bezpośrednio poprzez regulowanie przepływu krwi, ale także pośrednio, neutralizując wolne rodniki – reaktywne formy tlenu (ang. *Reactive Oxygen Species*, ROS) [64]. Przeciwwzkrzepowe właściwości potwierdzają badania naukowe dowodzące, że związki diterpenowe (ginkgolidy) obecne w liściach miłorzębu są antagonistami czynnika aktywującego płytki krwi (PAF). Zmniejszenie agregacji płytek krwi, usprawnienie krążenia krwi ogranicza nie tylko ryzyko powstawania udarów, ale także skutkuje odpowiednim dotlenieniem, dostarczeniem składników odżywczych (głównie glikozy) oraz skutecznym usuwaniem toksycznych metabolitów, co przekłada się na lepsze i wydajniejsze działanie mózgu, w tym także na funkcje poznawcze [66].

Badania przedkliniczne prowadzone *in vivo* i *in vitro* potwierdzają pogląd, że standaryzowany wyciąg z *G. biloba* (EGb761) może być skuteczny w leczeniu związanych z wiekiem zaburzeń neurodegeneracyjnych i ich zapobieganiu, w tym Alzheimer. Prawdopodobny mechanizm działania obejmuje procesy antyoksydacyjne, hamowanie apoptozy komórek nerwowych, działanie przeciwzapalne oraz ochronę przed dysfunkcją mitochondriów. Dotyczy on także spowolnienia amyloidogenezy i agregacji β -amyloidu, powstającego w mózgu w wyniku cięcia prekursorowego białka (APP) z udziałem β - i γ -sekreazy oraz powstawania splątków neurofibrilarnych białka tau w cytoplazmie neuronów. Jednak kliniczna skuteczność EGb761 nadal pozostaje nie końca wyjaśniona [67].

Żeń-szeń właściwy (*Panax ginseng* C. A. Meyer)

Żeń-szeń właściwy jest byliną występującą w stanie naturalnym w górskich lasach Półwyspu Koreańskiego, północno-wschodnich Chin, Japonii i północno-wschodniej Syberii. Surowcem leczniczym, zgodnie z *European Union herbal monograph*, jest korzeń w postaci rozdrobnionej lub sproszkowanej i także suchy ekstrakt o różnym wskaźniku DER, otrzymany w wyniku alkoholowej ekstrakcji związków czynnych z korzenia *P. ginseng*. Produkt jest tradycyjnym ziołowym produktem leczniczym przeznaczonym do doustnego stosowania w określonym wskazaniu wyłącznie w przypadku długotrwałego stosowania w stanach wyczerpania, w zmęczeniu i osłabieniu [68].

Substancjami aktywnymi korzenia żeń-szeń, które wyizolowano i których struktury określono (ponad 80 pochodnych), są związki o charakterze saponin triterpenowych, zwane ginsenozydami lub panaksozydami. Z chemicznego punktu widzenia ginsenozydy są glikozydami posiadającymi trzy typy aglikonów: tertacykliczne typu dammaranu, pentacykliczne typu kwasu oleanolowego oraz tetracykliczne typu ocotillolu [69].

Rynkowe produkty *P. ginseng* charakteryzują się dużą zmiennością, wynikającą ze składu chemicznego i pochodzenia surowca roślinnego. Badania *in vitro* i *in vivo* standaryzowanych ekstraktów (G115) potwierdziły biologiczny wpływ na sprawność fizyczną, funkcje poznawcze, metabolizm i układ odpornościowy. Obserwacje prowadzone na modelach zwierzęcych dostarczyły wystarczających dowodów na działanie antyoksydacyjne, wzmocnienie odpowiedzi komórkowej na stres, hamowanie apoptozy w neuronalnych hodowlach komórkowych oraz aktywność neuroprotektoryjną w przypadku udaru niedokrwinnego, w chorobie Parkinsona i Alzheimer. Działanie ekstraktów (G115) obejmuje także poprawę funkcji poznawczych związanych z uczeniem i zapamiętywaniem, redukcję zachowań uzależniających oraz hiperalgezji wywołanej opioidami. W modelach *in vitro* *P. ginseng* wykazywał zdolność do hamowania angiogenezy oraz proliferacji nowotworowych linii komórkowych. Modulował również odpowiedź immunologiczną komórek odpornościowych pod względem proliferacji, aktywności fagocytarnej, ekspresji cytokin i produkcji przeciwciał. Wykazano także jego farmakologiczną aktywność wobec układu sercowo-naczyniowego. W modelach szczurzych żeń-szeń wpływał bowiem na produkcję tlenku azotu w komórkach śródbłonna naczyniowego, poprawiając

wydolność serca oraz wywierając działanie kardioprotekcyjne. W przeprowadzonych *in vivo* badaniach udowodniono również, że *P. ginseng* pozytywnie oddziałuje na metabolizm lipidów i glukozy [70].

Bakopa drobnolistna (*Bacopa monnieri* L. Pennell)

Bakopa drobnolistna jest małą rośliną z licznymi płożącymi się pędami, występującą w stanie naturalnym w Indiach, Nepalu, Chinach, Wietnamie, na Sri Lance i na Florydzie. W tradycyjnym systemie medycyny hinduskiej (Ajurveda) była wykorzystywana w leczeniu padaczki, bezsenności, jako surowiec uspokajający i znoszący stany lękowe. *B. monnieri* posiada właściwości przeciwzapalne, przeciwgorączkowe, przeciwwrzodowe, kardioprotekcyjne, przeczyszczające oraz antyoksydacyjne. Jest środkiem adaptogennym ułatwiającym przystosowanie się organizmu do niekorzystnych warunków środowiskowych. Działa jako chelator, usuwając z krwi nadmiar toksycznych metali, w tym kadmu i chromu. Bywa stosowana w leczeniu cukrzycy, niedokrwistości, stanach zapalnych stawów, a także wspomagająco w terapii chorób neurodegeneracyjnych, w tym choroby Alzheimera i Parkinsona. Korzystnie wpływa na funkcje mentalne dzieci cierpiących na ADHD oraz poprawia funkcje poznawcze osób po udarze mózgu oraz w padaczce [71].

Podstawowymi substancjami aktywnymi bakopy są należące do saponin steroidowych stereoizomery: bakozyd A i B. Obok nich w roślinie występują także fitosterole (stigmasterol, β -sitosterol, stigmastanol), flawonoidy (luteolina i apigenina) oraz związki fenolowe o silnych właściwościach przeciwutleniających i przeciwzapalnych, terpenoidy oraz herpestyna i bramina – alkaloidy o działaniu strychninopodobnym [71].

Przeprowadzone badania kliniczne ze standaryzowanym ekstraktem z *B. monnieri* (CDRI-08) dowodzą jej korzystnego wpływu na sprawność umysłową, zdolność koncentracji i pamięć zarówno u młodych, jak i u starszych ludzi. Efekty te były jednak obserwowane dopiero po długotrwałej, około 12 tygodniowej suplementacji [72]. Uważa się, że są one wynikiem wzrostu aktywności układu cholinergicznego w korze mózgowej, w płacie ciemieniowym i hipokampie wskutek inhibicji acetylocholinoesterazy, prowadzącej do zwiększenia dostępności acetylocholino. Ekstrakt CDRI-08 działa także neuroprotekcją chroniąc komórki mózgu przed uszkodzeniem. Proces ten zachodzi dwukierunkowo: wazodylatoryjna aktywność bakozydu A zawartego w ekstrakcie usprawnia przepływ krwi w obrębie

mózgu, natomiast obecność związków fenolowych oraz frakcji triterpenoidowej moduluje aktywność dysmutazy ponadtlenkowej (SOD), peroksydazy glutationowej (GPx) i katalazy (KAT), zapewniając potencjał antyoksydacyjny porównywalny ze stosowaniem wysokich dawek kwasu askorbinowego [71].

Wąkrota azjatycka – Gotu kola (*Centella asiatica* L.)

Wąkrota azjatycka jest rośliną leczniczą występującą w ciepłych rejonach obu półkul. Rośnie w Indiach, Chinach, Malezji, Indonezji, na Madagaskarze, Sri Lance, w Południowej i Centralnej Afryce, Australii, w Południowej i Środkowej Ameryce. Surowcem leczniczym są zarówno liście, jak i cała roślina z korzeniami, z których otrzymuje się wyciąg TECA (ang. *Titrated Extract of Centella Asiatica*). Choć skład chemiczny jest zmienny i uzależniony od miejsca występowania rośliny, głównymi substancjami aktywnymi ziela wąkroty są przede wszystkim pentacykliczne saponiny triterpenowe (azjatykozyd, madekasyd, centellozyd, bramozyd i inne), monotereny, seskwiterpeny, związki poliacetylenowe, flawonoidy, witaminy (A, C, K, E) oraz magnez. *C. asiatica* jest stosowana od tysięcy lat w medycynie ajurwedyjskiej w chorobach OUN jako środek poprawiający pamięć i podnoszący zdolność koncentracji, w niedomodze układu sercowo-naczyniowego, głównie w nadciśnieniu i zaburzeniach krążenia obwodowego, chorobie wrzodowej przewodu pokarmowego, w chorobach skóry oraz w leczeniu trudno gojących się ran [73].

Na podstawie przeprowadzonych eksperymentów z udziałem zwierząt można uznać, że saponiny triterpenowe obecne w ekstrakcie z Gotu kola zwiększają aktywność czynnika wzrostu nerwów (ang. *Nerve Growth Factor*, NGF) oraz czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF), regulujących przeżycie, różnicowanie, dojrzewanie, tworzenie synaps i wzrost neuronów. Zjawisko to mające znaczenie w regeneracji tkanki nerwowej jest także podstawą neuroplastyczności, powiązanej z procesami związanymi z uczeniem się oraz zapamiętywaniem [74]. Na poprawę funkcji poznawczych wpływa nie tylko wzrost skrzyżowań i punktów rozgałęzień neuronów (arboryzacja dendrytyczna) w hipokampie, ale także wzrost aktywności transferazy acetylocholino i syntezy acetylocholino, redukujące ryzyko choroby Alzheimera [75]. Poprawę pamięci roboczej po podaniu TECA obserwowano nie tylko u zwierząt doświadczalnych, ale także u ludzi, w randomizowanym badaniu przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby [76].

Różeniec górski (*Rhodiola rosea* L.)

Różeniec górski występuje w obszarze wokół biegunowym Ameryki Północnej, Europy, Azji. W Polsce można go spotkać w Sudetach i Karpatach. Surowcem leczniczym jest kłącze z korzeniami, stosowane tradycyjnie w przewlekłym zmęczeniu jako środek mobilizujący do poprawy wydajności pracy. *R. rosea* zawiera liczne substancje aktywne, w tym: fenylopropanoidy – pochodne alkoholu cynamonowego noszące wspólną nazwę rozawin (rozawina, rozyna, rozaryna), a także związki fenolowe (salidrozyd, *p*-tyrozol), monoterpény (rozardyna, rozyrydol), flawonoidy (rodioliny, rodioniny, rodiozyny), triterpény (daukosterol, beta-sitosterol), tricyny, kwasy organiczne (galusowy, chlorogenowy, hydroksycynamonowy), garbniki, glikozydy cyjanogenne (lotaustralina) oraz olejki eteryczne (*n*-dekanol, geraniol) [77].

R. rosea należy do roślin o właściwościach adaptogennych, ułatwiających przystosowanie się organizmu do sytuacji stresowych [78]. Ekstrakt z surowca hamuje także aktywność monoaminooksydazy typu A i B (MAO-A i MAO-B) oraz katecholo-*O*-metylotransferazy (COMT) – enzymów katalizujących oksydacyjną deaminację neuroprzekazników monoaminowych. Biorąc pod uwagę fakt, że MAO-A odgrywa istotną rolę w regulacji nastroju, zaś MAO-B w rozwoju chorób neurodegeneracyjnych można uznać, że *R. rosea* wykazuje działanie przeciwdepresyjne, jednocześnie wykazując aktywność neuroprotekcijną i prokognitywną [79].

Podsumowanie

Środki poprawiające funkcje poznawcze to niejednorodna pod względem chemicznym i farmakologicznym grupa substancji psychoanaleptycznych (tabela 1). Uwzględniając ich różnorodny mechanizm działania współcześnie przypisuje się je do 19 grup. Są to:

- substancje oddziałujące z receptorami;
- substancje oddziałujące z enzymami;
- substancje oddziałujące z cytokinami;
- substancje wpływające na ekspresję genów;
- substancje oddziałujące z białkami szoku termicznego;
- substancje oddziałujące z hormonami;
- substancje oddziałujące na kanały jonowe;
- substancje oddziałujące z czynnikami wzrostu nerwów;
- substancje oddziałujące z transporterami wychwyty zwrotnego;
- substancje oddziałujące z czynnikami transkrypcyjnymi;
- przeciwutleniacze;
- chelatory metali;
- produkty naturalne;
- nootropy bez poznanego mechanizmu;
- peptydy;
- substancje zapobiegające agregacji β -amyloidu;
- substancje oddziałujące z białkiem tau;
- komórki macierzyste;
- inne [80].

Wymienione w tym opracowaniu substancje o działaniu nootropowym i prokognitywnym

Tabela 1. Produkty lecznicze syntetyczne oraz pochodzenia naturalnego wspierające poprawę funkcji poznawczych.
Table 1. Synthetic and natural cognitive enhancers.

NOOTROPY SYNTETYCZNE	
Aktywatory glutaminianu	
Piracetamum	<ul style="list-style-type: none"> – pozytywny allosteryczny modulator (PAM) receptorów AMPA – przyspiesza wykorzystanie acetylocholiny w mózgu – nasila precyzyjny wychwyt choliny (HACU) – poprawia ukrwienie mózgu – zmniejsza lepkość krwi – wpływa na przemiany energetyczne w OUN – zwiększa wykorzystanie tlenu i glukozy w mózgu – stabilizuje błony komórek nerwowych
Memantinum	<ul style="list-style-type: none"> – niekompetytywny antagonist receptoru NMDA – modyfikuje efekty patologicznie zwiększonych stężeń glutaminianu
Amantadinum	<ul style="list-style-type: none"> – działa pośrednio agonistycznie do receptorów dopaminergicznych w prążkowie – hamuje uwalnianie acetylocholiny za pośrednictwem receptorów NMDA (działanie antycholinergiczne) – działa synergistycznie w stosunku do lewodopy
Zwiększające dostępność acetylocholiny	
Prekursory i kofaktory acetylocholiny	– dostarczają cholinę do mózgu lub uczestniczą w syntezie acetylocholiny
Donepezilum	<ul style="list-style-type: none"> – swoisty odwracalny inhibitor acetylocholinoesterazy – umiarkowany inhibitor agregacji β-amyloidu i sekretaz odpowiedzialnych za cięcie białka prekursorowego
Rivastigminum	– inhibitor acetylocholinoesterazy oraz butyrylocholinoesterazy
Galantaminum	<ul style="list-style-type: none"> – odwracalny, kompetycyjny inhibitor acetylocholinoesterazy – allosteryczny modulator receptorów nikotynowych

Tabela 1. Produkty lecznicze syntetyczne oraz pochodzenia naturalnego wspierające poprawę funkcji poznawczych cd.
Table 1. Synthetic and natural cognitive enhancers tbc.

NOOTROPY SYNTETYCZNE	
Zwiększające poziom dopaminy w OUN	
Prekursory dopaminy	– uczestniczą w syntezie dopaminy
Methylphenidatum	– inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy – działa (prawdopodobnie) przez stymulację korową oraz pobudzanie tworów siatkowatego
Bupropionum	– inhibitor neuronalnego wychwyty zwrotnego noradrenaliny i dopaminy – wpływa minimalnie na wychwyt serotoniny
Selegilinum	– inhibitor oksydazy monoaminowej typu B (MAO-B) – spowalnia proces enzymatycznego rozkładu dopaminy w mózgu – hamuje wychwyt zwrotny dopaminy
Rasagilinum	– nieodwracalny, selektywny inhibitor MAO-B – zwiększa zewnątrzkomórkowe stężenie dopaminy w prążkowie
Ropinirolum	– agonista receptorów dopaminowych D ₂ /D ₃ – pobudza receptory dopaminowe w prążkowie
Pramipexolum	– agonista dopaminy, wiążący się selektywnie i swoiście z receptorami dopaminy z podrodziny D ₂ – podobne
Rotigotine	– aktywuje receptory D ₁ , D ₂ i D ₃ skorupy jądra ogoniastego w mózgu
Modafinilum	– wpływa na aktywność obszarów mózgu odpowiedzialne za kontrolę rytmu snu i czuwania – powoduje wzrost poziomu dopaminy w obszarze jądra półleżącego, będącego u człowieka częścią układu nagrody – blokuje (prawdopodobnie) transporter dopaminy (DAT), hamując wychwyt zwrotny w neuronach presynaptycznych
Citicolinum	– moduluje neurotransmisję katecholamin – zwiększa poziom noradrenaliny w korze mózgowej i podwzgórzu oraz dopaminy w ciele prążkowanym i korze nowej – podnosi poziom serotoniny w korze mózgowej, prążkowie i podwzgórzu, a acetylocholiny w hipokampie – stymuluje aktywność hydroksylazy tyrozynowej odpowiedzialnej za przekształcenie L-tyrozyny do 3,4-dihydroksyfenyloalaniny, prekursora dopaminy i noradrenaliny w szlaku syntezy adrenaliny – poprawia przemianę egzogennej lewodopy do dopaminy
Wpływające na poziom serotoniny	
Prekursory i kofaktory serotoniny	– uczestniczą w syntezie serotoniny
Tianeptinum	– zwiększa wychwyt zwrotny serotoniny w neuronach kory mózgowej oraz hipokampa – pobudza aktywność elektryczną komórek piramidowych w hipokampie – moduluje działanie glutamianu, poprawiając neuroplastyczność
Blokujące działanie receptorów adenozytowych	
Coffeinum	– nieselektywny antagonist receptorów adenozytowych – w niskich stężeniach blokuje receptory adenozytowe A1 i A2A oraz zwiększa aktywność centralnego układu nerwowego – zwiększa przekazywanie dopaminergiczne w części przyśrodkowej kory przedczołowej – przyczynia się do wzrostu gęstości receptorów 5-HT ₁ i 5-HT ₂ oraz poziomu serotoniny – zwiększa uwalnianie glutamianu w jądrze półleżącym, redukując przy tym czasowo aktywność układu GABA-ergicznego w obrębie kory mózgowej, mózdzku, podwzgórza i prążkowie – podnosi poziom acetylocholiny w części przyśrodkowej kory przedczołowej i jej uwalnianie w obrębie hipokampa
O złożonym mechanizmie działania	
Nicergolinum	– antagonist receptorów α1-adrenergicznych – wzmacnia aktywność neuroprzekazników w układzie cholinergicznym i adrenergicznym oraz wywiera słabe działanie dopaminergiczne i serotonergiczne – pobudza procesy metaboliczne w tkance mózgowej, zwiększając wykorzystanie tlenu i glukozy, – wykazuje właściwości antyoksydacyjne – hamuje agregację płytek krwi – wpływa na neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego (BDNF), osłabiając procesy degeneracji neuronów – nasila i indukuje plastyczność neuronalną
Vinpocetinum	– hamuje działanie receptorów NMDA i AMPA – zwiększa metabolizm noradrenaliny i serotoniny oraz pobudza układ noradrenergiczny – działa neuroprotekcynie i antyoksydacyjnie – nasila neuroprotekcynę adenozynu – zwiększa zużycie glukozy i tlenu, transport glukozy przez barierę krew-mózg oraz tolerancję komórek mózgu na hipoksję – usprawnia przepływ krwi przez naczynia mózgowe – hamuje agregację płytek

Tabela 1. Produkty lecznicze syntetyczne oraz pochodzenia naturalnego wspierające poprawę funkcji poznawczych cd.

Table 1. Synthetic and natural cognitive enhancers tbc.

NOOTROPY POCHODZENIA NATURALNEGO	
Niezbędne nienasycone kwasy tłuszczowe (NNKT): kwas α -linolenowy (ALA) eikozapentaenowy (EPA) dokozaheksaenowy (DHA)	<ul style="list-style-type: none"> – odgrywają rolę w szlakach sygnalizacji komórkowej, w tym w aktywacji systemów wtórnych przekaźników w odpowiedzi na wiązanie neuroprzekaźników na receptorach zewnątrzkomórkowych – DHA należy do związków neuroprotektoryjnych i antyapoptotycznych – DHA zmniejsza toksyczność β-amyloidu poprzez hamowanie produkcji nierozpuszczalnych złogów, ich przyspieszony metabolizm i fagocytozę oraz eliminację
Herbata chińska, Kawa arabska i kongijska – Robusta, Kakaowiec właściwy, Guarana, Ostrokrzew paragwajski, Kola błyszcząca	zawierają alkaloidy purynowe, w tym kofeinę, która: <ul style="list-style-type: none"> – jest psychostymulatorem – niweluje uczucie zmęczenia i senność – poprawia metabolizm glukozy w mózgu – chroni naczynia krwionośne mózgu – wpływa na naczynia krwionośne zależnie od poziomu adenyliny
Barwinek pospolity	<ul style="list-style-type: none"> – działa uspokajająco – rozszerza mózgowe naczynia krwionośne, zwiększając przepływ krwi, dowóz tlenu i składników odżywczych
Miłorząb dwuklapowy	<ul style="list-style-type: none"> – usprawnia krążenie krwi w mózgu – zmniejsza lepkość krwi i agregację płytek krwi – działa neuroprotektoryjnie i antyoksydacyjnie – spowolnienia amyloidogenezę i agregację β-amyloidu
Żeń-szeń właściwy	<ul style="list-style-type: none"> – działa antyoksydacyjnie i neuroprotektoryjnie – hamuje apoptozę neuronów – wzmacnia odpowiedź komórkową na stres
Bakopa drobnolistna	<ul style="list-style-type: none"> – powoduje wzrost aktywności układu cholinergicznego wskutek inhibicji acetylocholinoesterazy – usprawnia przepływ krwi w obrębie mózgu – działa neuroprotektoryjnie i antyoksydacyjnie – ma właściwości adaptogenne
Wąkrota azjatycka	<ul style="list-style-type: none"> – powoduje wzrost aktywności transferazy acetylocholinowej i syntezy acetylocholin – zwiększa aktywność czynnika wzrostu nerwów (NGF) oraz czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF) – usprawnia neuroplastyczność
Różeniec górski	<ul style="list-style-type: none"> – hamuje aktywność monoaminooksydazy typu A i B oraz katecho-<i>O</i>-metylotransferazy (COMT), wykazując aktywność przeciwdepresyjną, neuroprotektoryjną i prokognitywną – ma właściwości adaptogenne

stanowią tylko pewien wycinek wiedzy na temat tej grupy farmakologicznej, uwzględniający także co ciekawsze kierunki poszukiwań nowych substancji aktywnych. W pracy nie zostały ujęte środki (popularne zwłaszcza w Internecie) służące poprawie możliwości kojarzeniowo-poznawczych, poziomu motywacji i podnoszące wydolność organizmu, które nie są dopuszczone do obrotu na terenie RP oraz te o niepotwierdzonym naukowo mechanizmie działania. Nie obejmuje ona także niektórych produktów leczniczych z grupy psychostymulantów wykorzystywanych w terapii w ADHD, w tym atomoksetyny – inhibitora presynaptycznego transportera noradrenaliny, nie wpływającego bezpośrednio na nośniki serotoniny czy dopaminy. Lek ten oprócz stosowania zgodnie z jego klinicznym wskazaniem jest obecnie wykorzystywany w celu poprawy koncentracji i uzyskania większej efektywności w przyswajaniu wiedzy, choć jego nadużywanie wiąże się z licznymi działaniami niepożądanymi. Omówienie to nie zawiera także opisu neurostymulantów takich jak: kokaina, amfetamina, metamfetamina i produktów, których przyjmowanie obok teoretycznych korzyści związanych ze zwiększeniem możliwości

intelektualnych przyczynia się także do szeregu problemów zdrowotnych wynikających z ich działań niepożądanych oraz prowadzi do uzależnienia fizycznego i psychicznego. Zgodnie z Corneliu E. Giurgea, autorem pojęcia, nie są one bowiem traktowane jako leki nootropowe.

Środki pobudzające funkcje poznawcze to nie tylko syntetyczne produkty lecznicze, których bezpieczeństwo stosowania jest znane i opisane szczegółowo w drukach informacyjnych. Właściwości te wykazuje także wiele produktów pochodzenia naturalnego, uznawanych powszechnie za bezpieczne. Wchodzą one w skład zarówno roślinnych produktów leczniczych, jak i suplementów diety. O ile roślinne produkty lecznicze „leczą, przywracają, poprawiają lub modyfikują fizjologiczne funkcje organizmu”, suplementy diety „jedynie uzupełniają normalną dietę w składniki wykazujące efekt odżywczy lub inny fizjologiczny” [81]. Definicje te, wynikające z ustawy Prawo farmaceutyczne, dowodzą, że produkt leczniczy roślinny posiadający standaryzowany skład, udowodnioną skuteczność w konkretnych wskazaniach oraz udokumentowany profil bezpieczeństwa jest traktowany jako równoprawny, bezpieczny element terapii.

Wymaganiom dotyczącym roślinnych produktów leczniczych nie podlegają suplementy diety, których składniki oraz poziomy stosowanych substancji muszą jedynie gwarantować, że „normalne stosowanie, zgodnie ze wskazaniami producenta, będzie bezpieczne dla konsumenta”. Należy zatem mieć na uwadze, że niewłaściwe ich zażywanie, w tym przekraczanie limitów dziennego spożycia, ryzyko wystąpienia działań niepożądanych wynikające z braku informacji o interakcjach, jakie mogą wystąpić podczas stosowania danego środka spożywczego z lekami na receptę, dostępnymi bez recepty oraz innymi suplementami diety, może stanowić istotne zagrożenie dla zdrowia pacjenta.

Piśmiennictwo

- Pranav J. A review on natural memory enhancers (Nootropics). *Unique J. Eng. Adv. Sci.* 2013; 01(01): 8–18.
- Lanni C, Lenzen SC, Pascale A, Del Vecchio I, Racchi M, Pistoia F, Govoni S. Cognition enhancers between treating and doping the mind. *Pharmacol Res.* 2008; 57: 196–213.
- Giurgea C. Pharmacology of integrative activity of the brain. Attempt at nootropic concept in psychopharmacology. *Actual Pharmacol.* 1972; 25: 115–156.
- Nęcka E, Orzechowski J, Szymura B. Psychologia poznawcza. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2013.
- Dikshit R. The hippocampus for mental health professionals. *J Ment Health.* 2015; 2(1): 93–95.
- Narkiewicz J, Moryś O. Neuroanatomia czynnościowa i kliniczna. Podręcznik dla studentów i lekarzy. Warszawa: PZWL Wydawnictwo Lekarskie; 2013.
- Szygula-Jurkiewicz B, Michalak A, Owczarek A, Rzepecka M, Muzyk P. Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych poddanych zabiegom pomostowania naczyni wieńcowych. *Choroby Serca i Naczyni* 2012; 9(4): 181–191.
- Kumar KH, Srija M, Sandeep DK, Davarika R, Mounica GS. Nootropics – memory boosters. *J Pharm Biol.* 2016; 6(1): 14–19.
- Dresler M, Sandberg A, Bubltz C, Ohla K, Trenado C, Mroczko-Wasowicz A, Kuehn S, Repantis D. Hacking the brain: dimensions of cognitive enhancement. *ACS Chemical Neuroscience* 2019; 10: 1137–1148.
- Górska T, Grabowska A, Zagrodzka J. Mózg, a zachowanie. Warszawa: Wydawnictwo Naukowe PWN; 2011.
- Kostowski W, Herman Z. Farmakologia – podstawy farmakoterapii. Warszawa: Wydawnictwo Lekarskie PZWL; 2004.
- Car H. Współdziałanie pomiędzy glutaminianem a kwasem γ -aminomasłowym w ośrodkowym układzie nerwowym. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2009; 4(3–4): 116–125.
- Drożak J, Bryła J. Dopamina – nie tylko neuroprzebieżnik. *Postępy Hig Med Dosw.* 2005; 59: 405–420.
- Czerwińska A, Pawłowski T. Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji – znaczenie, charakterystyka oraz możliwości leczenia. *Psychiatr. Pol.* 2020; 54(3): 453–466.
- Tabassum N, Rasool S, Malik ZA, Ahmad F. Natural cognitive enhancers. *J Pharm Res.* 2012; 5(1): 153–160.
- Permoda-Osip A, Rybakowski J. Koncepcja glutaminergiczna chorób afektywnych. *Psychiatr. Pol.* 2011; 45(6): 875–888.
- Wieronska JM, Cieslik P. Glutaminian i jego receptory, czyli o tym, jak można uleczyć mózg. *Wszechświat.* 2017; 118(7–9): 178–187.
- Suliman NA, Taib CNM, Moklas MAM, Adenan MI, Baharudin MTH, Basir R. Establishing natural nootropics: recent molecular enhancement influenced by natural nootropics. *Evid-Based Complementary Altern Med.* 2016; 4391375. doi: 10.1155/2016/4391375.
- Black MD. Therapeutic potential of positive AMPA modulators and their relationship to AMPA receptor subunits. A review of preclinical data. *Psychopharmacology.* 2005; 179: 154–163.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego BIOTROPIL 1200, 1200 mg, tabletki powlekane (Biofarm Sp. z o.o.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka_2014-01-08_2.12.13_biotropil_-_chpl_-_auto-ryzowana.pdf. Dostęp 10.10.2020.
- Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E, von Frenckell R, Col-Debeys C. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. A pharmacodynamic study in normal subjects. *Arzneimittel-forschung* 1993; 43: 110–118.
- Copani A, Genazzani AA, Aleppo G, Casabona G, Canonico PL, Scapagnini U, Nicoletti F. Nootropic drugs positively modulate alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid-sensitive glutamate receptors in neuronal cultures. *J Neurochem.* 1992; 58: 1199–1204.
- Wurtman RJ, Magil SG, Reinstein DK. Piracetam diminishes hippocampal acetylcholine levels in rats. *Life Sci.* 1981; 28(10):1091–1093.
- Charakterystyka produktu leczniczego Memantine Vipfarm 10 mg, tabletki powlekane (Vipfarm S.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-32597-20180929000000-5595_B-20181107001230-1.pdf. Dostęp 10.10.2020.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Amantix, 100 mg, tabletki powlekane. (Merz Pharmaceuticals GmbH). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-21862-20191203000000-5087_N-20191217000051.pdf. Dostęp 12.10.2020.
- Brunton LL, Lazo JS, L. Parkel KL. Redakcja naukowa wydania polskiego: Buczek W, Krzemiński TF, Czuczwar SJ. Farmakologia Goodman & Gilman. Lublin: Czelej; 2007.
- Braudeau J, Delatour B, Duchon A, Pereira PL, Dauphinot L, de Chaudmont F, Olivo-Marin JC, Dodd RH, Hérault Y, Potier MC. Specific targeting of the GABA-A receptor $\alpha 5$ subtype by a selective inverse agonist restores cognitive deficits in Down syndrome mice. *J Psychopharmacol.* 2011; 25: 1030–1042.
- Atack JR. Preclinical and clinical pharmacology of the GABAA receptor alpha5 subtype-selective inverse agonist alpha5A. *Pharmacol Ther.* 2010; 125(1): 11–26.
- Robbins DK, Hutcheson SJ, Miller TD, Green VI, Bhargava VO, Weir SJ. Pharmacokinetics of MDL 26479, a novel benzodiazepine inverse agonist, in normal volunteers. *Biopharm Drug Dispos.* 1997; 18: 325–334.
- Baranowska U, Wiśniewska RJ. Receptor nikotynowy $\alpha 7$ -nACh i jego znaczenie w funkcjonowaniu pamięci oraz wybranych chorobach ośrodkowego układu nerwowego. *Postępy Hig Med Dosw.* 2017; 71: 633–648.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Gliatilin 1000, 250 mg/ml (1000 mg/4 ml), roztwór do wstrzykiwań. (Italfarmaco S.p.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka_2013-10-08_gliatilin_1000_spc.pdf. Dostęp 25.10.2020.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Donepezil Bluefish, 5 mg, tabletki powlekane. (Bluefish Pharmaceuticals AB). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-23493-20161118000000-2909_B-20170225000802-1.pdf. Dostęp 25.10.2020.
- Mezeiova E, Chalupova K, Nepovimova E, Gorecki L, Prchal L, Malinak D, Kuca K, Soukup O, Korabecny J. Donepezil Derivatives Targeting Amyloid- β Cascade in Alzheimer's Disease. *Curr Alzheimer Res.* 2019; 16: 772–800.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Rivastigmine Mylan, 6 mg, kapsułki twarde. (Mylan S.A.S.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-23243-20161010000000-2553_B-20161116000146.pdf. Dostęp 03.11.2020.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Nivalin 5 mg/ml roztwór do wstrzykiwań. (Sopharma Warszawa Sp. z o.o.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-4775-20170110000000-2499_A-20170304000711-1.pdf. Dostęp 15.11.2020.
- Murai S, Saito H, Abe E, Masuda Y, Odashima J, Itoh T. MKC-231, a choline uptake enhancer, ameliorates working memory deficits and decreased hippocampal acetylcholine induced by ethylcholine aziridinium ion in mice. *J Neural Transm Gen Sect.* 1994; 98: 1–13.
- Nielsen BE, Bermudez I, Bouzat C. Flavonoids as positive allosteric modulators of $\alpha 7$ nicotinic receptors. *Neuropharmacology.* 2019 Dec 1;160:107794. doi: 10.1016/j.neuropharm.2019.107794.
- Uteshev VV. The therapeutic promise of positive allosteric modulation of nicotinic receptors. *Eur J Pharmacol.* 2014; 727: 181–185.
- Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M, Pöppel E. Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med.* 2010; 3: 24–30.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Medikinet 5 mg, tabletki. (Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-17596-20200901000000-8794_B-20201017000607.pdf. Dostęp 15.11.2020.

41. Charakterystyka Produktu Leczniczego Zyban, 150 mg, tabletki powlekane o przedłużonym uwalnianiu. (GlaxoSmithKline (Ireland) Limited). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-9462-2019010-9000000-5977_A-20190131003324.pdf. Dostęp 15.11.2020.
42. Charakterystyka Produktu Leczniczego Selgres 5 mg tabletki powlekane. (Bausch Health Ireland Limited). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka_2014-08-26_selgres_chpl_clean_csp1.pdf. Dostęp 22.11.2020.
43. Charakterystyka Produktu Leczniczego Rasagiline Vipharma, 1 mg, tabletki. (Vipharma S.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-34556-20200711000000-8643_B-20200912000444.pdf. Dostęp 15.11.2020.
44. Charakterystyka Produktu Leczniczego Aropilo, 0,25 mg, tabletki powlekane. (Vipharma S.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-21650-20200709000000-8690_B-20200918000307.pdf. Dostęp 22.11.2020.
45. Charakterystyka Produktu Leczniczego Hitoff, 0,088 mg, tabletki. (Adamed Pharma S.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-23269-20180830000000-5508_B-20181024001919.pdf. Dostęp 22.11.2020.
46. Charakterystyka Produktu Leczniczego Neupro 4 mg/24 h system transdermalny, plaster. (UCB Pharma S.A.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: https://www.ucb.pl/_up/ucb_pl/documents/201401_Neupro_4%20mg24h%20system%20transdermalny_ChPL.pdf. Dostęp 24.11.2020.
47. Kim D. Practical use and risk of modafinil, a novel waking drug. *Environ Health Toxicol.* 2012; 27: e2012007. doi: 10.5620/eh.2012.27. e2012007.
48. Martinet M, Fonlupt P, Pacheco H. Effects of cytidine-5' diphosphocholine on norepinephrine, dopamine and serotonin synthesis in various regions of the rat brain. *Arch Int Pharmacodyn Ther.* 1979; 239: 52–61.
49. Saligaut C, Daoust M, Moore N, Boismare F. Circling behavior in rats with unilateral lesions of the nigrostriatum induced by 6-hydroxydopamine – changes induced by oral administration of cytidine-5' diphosphocholine. *Neuropharmacology* 1987; 26: 1315–1319.
50. Tokarski K, Kusek M, Sowa J, Bobula B. Receptory 5-HT7 a patofizjologia chorób afektywnych i działanie leków przeciwdepresyjnych. *Postępy Hig Med Dosw.* 2014; 68: 1104–1113.
51. Klasik A, Krysta K, Krupka-Matuszczyk I. Effect of tianeptine on cognitive functions in patients with depressive disorders during a 3-month observation. *Psychiatria Danubina.* 2011; 23: 18–22.
52. Romanowska M, Komosiński M. Adenozyna – neuroprzekaznik i neuromodulator w centralnym układzie nerwowym. *Postępy biochem.* 2002; 3(48): 230–238.
53. Ferre S, Ciruela F, Borycz J, Solinas M, Quarta D, Antoniou K, Quiroz C, Justinova Z, Lluís C, Franco R, Goldberg SR. Adenosine A1–A2A receptor heteromers: new targets for caffeine in the brain. *Front Biosci.* 2008; 13: 2391–2399.
54. Acquas E, Tanda G, Di Chiara G. Differential effects of caffeine on dopamine and acetylcholine transmission in brain areas of drug-naïve and caffeine-pretreated rats. *Neuropsychopharmacology.* 2002; 27: 182–193.
55. Maia L, de Mendonça A. Does caffeine intake protect from Alzheimer's disease? *Eur J Neurol.* 2002; 9: 377–382.
56. Charakterystyka Produktu Leczniczego Nicergolin, 10 mg, tabletki. (Farmaceutyczna Spółdzielnia Pracy FILOFARM). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka_2014-01-13_nicergolin_chpl_zm_8456_2013.pdf. Dostęp 17.11.2020.
57. Heinrichs SC. Dietary omega-3 fatty acid supplementation for optimizing neuronal structure and function. *Mol Nutr Food Res.* 2010; 54: 447–456.
58. Goluch-Koniuszy Z, Fugiel J. Rola składników diety w syntezie wybranych neurotransmiterów. *Kosmos. Problemy nauk biologicznych* 2016; 4 (313): 523–534.
59. Mirowski A, Jachnis A. Kwas dokozahexaenowy – składnik odżywczy stwarzający możliwość poprawy funkcji poznawczych w podeszłym wieku. *Żywie Weterynaryjne* 2017; 92(9): 657–659.
60. Dżumaga B. Połączenie wielonienasyconych kwasów tłuszczowych oraz kwasu alfa-liponowego (Liponerv®) w łagodnych zaburzeniach poznawczych. *Psychiatria* 2017; 14(4): 255–261.
61. Bojarowicz H, Przygoda M. Kofeina. Cz. I. Powszechność stosowania kofeiny oraz jej działania na organizm. *Probl Hig Epidemiol.* 2012; 93(1): 8–13.
62. The National Center for Advancing Translational Sciences of the National Institutes of Health. VINCAMINE. Dostępny w Internecie: <https://drugs.ncats.io/substance/X9XM85R7QQ>. Dostęp 18.11.2020.
63. Charakterystyka Produktu Leczniczego Vinpoton, 5 mg, Tabletki. (Gedeon Richter Polska Sp. z o.o.). Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Dostępny w Internecie: file:///C:/Users/User/AppData/Local/Temp/Charakterystyka-7059-20201211000000-7194_N-20201228000427.pdf. Dostęp 17.11.2020.
64. European Union herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. Dostępny w Internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-european-union-herbal-monograph-ginkgo-biloba-l-folium_en.pdf. Dostęp 22.11.2020.
65. Bodalski T, Karłowicz-Bodalska K. Ginkgo biloba L. – miorząd dwukłapowy (chemizm i działanie biologiczne). *Postępy Fitoterapii* 2006; 4: 195–205.
66. Smith JV, Luo Y. Studies on molecular mechanisms of Ginkgo biloba extract. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 2004; 64: 465–472.
67. Shi C, Liu J, Wu F, Yew DT. Ginkgo biloba extract in Alzheimer's disease: from action mechanisms to medical practice. *Int J Mol Sci.* 2010; 11: 107–123.
68. European Union herbal monograph Ginseng radix. Dostępny w Internecie: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/final-community-herbal-monograph-panax-ginseng-camery-radix_en.pdf. Dostęp 22.11.2020.
69. Wolski T, Ludwiczuk A, Baj T, Głowniak K, Świątek Ł. Rodzaj Panax – systematyka, skład chemiczny, działanie i zastosowanie. *Postępy Fitoterapii* 2008; 2: 96–114.
70. Bilal AR, Bergonzi MC. The G115 standardized ginseng extract: an example for safety, efficacy, and quality of an herbal medicine. *J Ginseng Res.* 2020; 44: 179–193.
71. Łojewski M, Muszyńska B, Sulikowska-Ziaja K. Bacopa monnieri L. Pennell – roślina o wielokierunkowym działaniu leczniczym. *Postępy Fitoterapii* 2014; 2: 84–89.
72. Stough C, Downey LA, Lloyd J, Silber B, Redman S, Hutchison C, Wesnes K, Nathan PJ. Examining the nootropic effects of a special extract of Bacopa monnieri on human cognitive functioning: 90 day double-blind placebo-controlled randomized trial. *Phytother Res.* 2008; 22: 1629–1634.
73. Karłowicz-Bodalska K, Han S, Han T, Miranowicz M, Bodalska A. *Centella asiatica* (L.) Urban, syn. *Hydrocotyle asiatica* L. – wkrótka azjatycka – znana roślina lecznicza Dalekiego Wschodu. *Postępy Fitoterapii* 2013; 4: 225–235.
74. Soumyanath A, Zhong YP, Gold SA, Yu X, Koop DR, Bourdette D, Gold BG. Centella asiatica accelerates nerve regeneration upon oral administration and contains multiple active fractions increasing neurite elongation in vitro. *J Pharm Pharmacol.* 2005; 57: 1221–1229.
75. Rao SB, Chetana M, Uma Devi P. Centella asiatica treatment during postnatal period enhances learning and memory in mice. *Physiol Behav.* 2005; 86: 449–457.
76. Wattanathorn J, Mator L, Muchimapura S, Tongun T, Pasuriwong O, Piyawatkul N, Yimtae K, Sripanidkulchai B, Singkhoraard J. Positive modulation of cognition and mood in the healthy elderly volunteer following the administration of Centella asiatica. *J Ethnopharmacol.* 2008; 116: 325–332.
77. Wolski T, Baj T, Ludwiczuk A, Głowniak K, Czarnecka G. Rodzaj Rhodiola – systematyka, skład chemiczny, działanie i zastosowanie oraz analiza fitochemiczna korzeni dwu gatunków różenia: *Rhodiola rosea* L. oraz *Rhodiola quadrifida* (Pall.) Fishet Mey. *Postępy Fitoterapii* 2008; 1: 2–14.
78. Perfumi M, Mattioli L. Adaptogenic and central nervous system effects of single doses of 3% rosavin and 1% salidroside Rhodiola rosea L. extract in mice. *Phytother Res.* 2007; 21: 37–43.
79. van Diermen D, Marston A, Bravo J, Reist M, Carrupt PA, Hostettmann K. Monoamine oxidase inhibition by Rhodiola rosea L. roots. *J Ethnopharmacol.* 2009; 122: 397–401.
80. Froestl W, Muhs A, Pfeifer A. Cognitive enhancers (nootropics). Part 1: Drugs interacting with receptors. *J Alzheimers Dis.* 2012; 32: 793–887.
81. Ustawa z dnia 6 września 2001r. Prawo farmaceutyczne. Dz.U. 2001 nr 126 poz. 1381, Dostępny w Internecie: <http://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20011261381/U/D20011381Lj.pdf>. Dostęp 27.11.2020.