

## Smart drug e potenziamento cognitivo

Il panorama sociale dell'abuso di sostanze a scopi ricreativi e psicostimolanti sta radicalmente cambiando, mettendo in luce un nuovo scenario legato all'impiego delle cosiddette *smart drug*. Con il termine *smart drug* "si intende tutta una serie di composti di origine sia naturale sia sintetica" che "promette di aumentare le potenzialità cerebrali, la capacità di apprendimento e memoria nonché di migliorare le performance fisiche di chi le assume"<sup>2</sup>. A differenza delle droghe d'abuso storicamente note, sintetizzate e vendute in maniera illegale, le *smart drug* non sono attualmente inserite tra le sostanze stupefacenti e psicotrope vietate in Italia (Tabella I dell'art.14 del DPR n. 309/90), pertanto, non esistono attualmente divieti alla loro commercializzazione<sup>3</sup>. Infatti, molte sostanze con effetti di potenziamento cognitivo sono autorizzate e impiegate nella normale pratica clinica per il trattamento di patologie quali il disturbo da deficit di attenzione (ADHD, Attention Deficit-Hyperactivity Disorder), la demenza e la narcolessia<sup>4</sup>. Per questo motivo, l'abuso di queste sostanze rappresenta un problema rilevante di salute pubblica, che vede coinvolti in maniera diretta tutti gli operatori sanitari. Nonostante l'attenzione dedicata alle *smart drug* nel corso dell'ultimo decennio sia molto aumentata, sono disponibili ad oggi scarse evidenze circa l'uso e gli effetti (desiderati e non) di queste sostanze<sup>4</sup>.

Tra le *smart drug* meglio note vi sono il modafinil, un farmaco impiegato nel trattamento della eccessiva sonnolenza diurna (ESD) legata alla narcolessia, e il metilfenidato, una sostanza presente sul mercato a partire dagli anni '50, inizialmente impiegata per il trattamento di stati depressivi e psicosi associate a narcolessia, e oggi approvata nel trattamento l'ADHD<sup>5</sup>. Da un punto di vista farmacologico, il modafinil ripristina e/o migliora i livelli e la durata della veglia e della vigilanza diurna in maniera dose-dipendente. La somministrazione di modafinil comporta modificazioni elettrofisiologiche

indicative di aumentata vigilanza e miglioramenti nelle misure oggettive della capacità di mantenere la veglia. Il metilfenidato, invece, agisce come stimolante del sistema nervoso centrale con effetti più accentuati sulle attività mentali che non su quelle motorie. Il preciso meccanismo d'azione non è stato ancora ben chiarito, anche se appare diverso da quello delle anfetamine con le quali condivide caratteristiche strutturali. Molti studiosi ritengono che gli effetti stimolanti siano legati all'inibizione della ricaptazione di neurotrasmettitori quali la dopamina e la noradrenalina.

Studi condotti tra gli studenti di alcuni college e università nordamericane hanno riscontrato una prevalenza d'uso di *smart drug* intorno all'11-25%<sup>6</sup>. In un sondaggio condotto tra gli studenti universitari inglesi, il 20% degli intervistati ha ammesso di avere fatto uso di modafinil. Tale percentuale saliva al 26% tra gli studenti dell'Università di Oxford<sup>7</sup>. Esaminando le acque di scolo di un campus americano, veniva riscontrato un significativo aumento delle concentrazioni di metilfenidato nei periodi dell'anno accademico corrispondenti agli esami di profitto, rispetto alle concentrazioni riscontrate nei periodi di minore stress, quali l'inizio dell'anno accademico<sup>8</sup>. Evidenze hanno mostrato come queste sostanze siano di facile reperibilità tra gli studenti, che le ottengono da soggetti a cui effettivamente questi farmaci vengono prescritti a scopo terapeutico, o falsificando i sintomi per ottenere una diagnosi e una conseguente prescrizione medica di tali molecole<sup>8</sup>.

Accanto all'impiego in ambito accademico, un uso non trascurabile di psicostimolanti è stato riscontrato in professionisti ai quali sono richiesti alti livelli di attenzione e di concentrazione, come ad esempio nella professione del chirurgo. Da uno studio condotto in Germania nel 2011, è emerso che il 9% dei medici intervistati aveva fatto uso in almeno un'occasione di sostanze per il potenziamento cognitivo, principalmente allo scopo di contrastare fatica, deficit di concentrazione e potenziali sintomi depressivi derivanti da situazioni lavorative di intenso stress psicofisico e da privazione di sonno<sup>9</sup>.

Nonostante l'efficacia clinica di queste sostanze sia ben caratterizzata, il loro uso improprio

## PRINCIPALI SOSTANZE AD AZIONE FARMACOLOGICA NOTA IMPIEGATE COME SMART DRUG NEL POTENZIAMENTO COGNITIVO

Principio attivo	Meccanismo d'azione	Indicazioni terapeutiche approvate	Effetti nel potenziamento cognitivo	Potenziati effetti avversi
Acido acetilsalicilico	Farmaco antinfiammatorio non steroideo.	Principalmente impiegato come antinfiammatorio e analgesico.	Riduzione del rischio di Alzheimer. Aumento della memoria lavorativa.	Effetti avversi gastrointestinali (emorragie gastrointestinali) e cardiovascolari.
Anfetamine	Agonista indiretto del sistema catecolaminergico soprattutto a livello centrale; favorisce il rilascio di dopamina, noradrenalina e serotonina.	Regolazione dell'appetito e dell'intake di cibo in soggetti obesi. Trattamento di disturbi mentali e comportamentali compresi narcolessia e ADHD.	Stupefacente aumento delle performance sia cognitive che fisiche.	Disturbi cardiaci (tachicardia, battito cardiaco irregolare), perdita di appetito, ipertensione, allucinazioni, insonnia e psicosi paranoide. Alto rischio di dipendenza.
Gabapentin	Interazione con i canali del calcio voltaggio dipendenti; riduce la concentrazione intracellulare dello ione calcio, diminuendo l'attività di neurotrasmettitori come glutammato, noradrenalina, e sostanza P, ed amplificando l'attività del neurotrasmettitore GABA.	Trattamento delle crisi convulsive parziali con o senza generalizzazione secondaria; trattamento del dolore neuropatico; trattamento di disordine bipolare, disturbi d'ansia, e come stabilizzatore dell'umore.	Impiegato in alternativa alle sostanze ad azione oppioide, in quanto sembra dare minore tolleranza e assuefazione.	Ideazione e comportamento suicidari; aumento della frequenza delle crisi epilettiche o insorgenza di nuovi tipi di crisi; capogiri, sonnolenza, sincope, confusione, compromissione mentale.
Idrocortisone (cortisolo)	Ormone steroideo prodotto dalla zona fascicolata della corteccia surrenalica; viene rilasciato in risposta a stress o a ipotensione.	Principalmente impiegato come antinfiammatorio e immunomodulante.	Effetti sull'attenzione selettiva e sulla memoria.	Insufficienza surrenalica, effetti avversi gastrointestinali, osteoporosi, iperglicemia, diminuzione della resistenza alle infezioni, effetti coagulanti del sangue.
Levodopa	Prodotto di biosintesi, precursore dei neurotrasmettitori dopamina, norepinefrina e epinefrina.	Indicata nel trattamento del morbo di Parkinson e nella distonia dopamino-responsiva.	Miglioramento delle capacità di codifica.	Wearing off, periodo on-off, nausea, vomito, inappetenza, anoressia, ipotensione ortostatica, aritmie, turbe psichiche e discinesie.
Metilfenidato	Inibizione del re-uptake delle catecolamine; aumento dei livelli extracellulari di dopamina e noradrenalina.	Inizialmente impiegato per stati depressivi e psicosi associate a narcolessia. Attualmente è il farmaco più impiegato per l'ADHD.	Effetti su memoria di lavoro, memoria di consolidamento, velocità di ragionamento ( <i>speed of processing</i> ), controllo inibitorio. Aumento della veglia in soggetti deprivati del sonno.	Disturbi a livello del SNC (cefalea, sonnolenza, tremori etc), nasofaringiti, disordini del metabolismo e della nutrizione, disordini cardiovascolari, disordini psichiatrici, reazioni anafilattiche, rash cutaneo, orticaria, anemia, pancitopenia, disordini gastrointestinali.
Modafinil (o il suo enantiomero armodafinil o il profarmaco adrafinil)	Meccanismo non completamente noto. Presunta inibizione del reuptake delle catecolamine; aumento dei livelli extracellulari di dopamina nella regione fronto-striatale e di norepinefrina nelle regioni frontali. Potenziali effetti secondari su numerosi neurotrasmettitori (serotonina, glutammato, GABA).	Trattamento della narcolessia.	Aumento dell'attenzione, della veglia e della vigilanza.	Gli effetti avversi più comuni includono capogiri, sonnolenza, astenia, insonnia, tachicardia, dolori toracici, vampate di calore, xerostomia, perdita dell'appetito, nausea, stitichezza o diarrea, intorpidimento degli arti, visione offuscata, irritabilità.
Pregabalin	Interazione con i canali del calcio voltaggio dipendenti; riduce la concentrazione intracellulare dello ione calcio, diminuendo l'attività di neurotrasmettitori come glutammato, noradrenalina e sostanza P.	Impiegato terapeuticamente contro il dolore neuropatico centrale e periferico, o come ansiolitico/ipnoinduttore.	Usato spesso in alternativa agli oppioidi, di cui è più economico, sembra dare minore tolleranza e assuefazione; utilizzato anche insieme a sostanze ad azione oppioide per ottenere un effetto sinergico.	Letargia, spasmi muscolari, visione periferica disturbata.
Propranololo	Beta-bloccante; antagonista competitivo ai siti recettoriali per le catecolamine endogene adrenalina e noradrenalina sui recettori beta adrenergici.	Indicato nel trattamento di ipertensione arteriosa, angina pectoris, tachicardia, infarto del miocardio. Indicato nel trattamento del tremore essenziale e di disordini psichiatrici quali il PTSD.	Riduzione dell'ansia e della paura.	Disturbi del sonno (insonnia e incubi), diabete mellito, ipertiroidismo, sindrome di Reynaud e disturbi vascolari periferici, peggioramento della miastenia gravis.
Tolcapone	Inibitore specifico della catechol-O-methyltransferase (COMT) a livello del sistema nervoso centrale.	Indicato nel trattamento del morbo di Parkinson.	Aumento significativo delle funzioni esecutive e della memoria episodica verbale.	Nausea, perdita dell'appetito, diarrea, discinesia, distonia, mal di testa, capogiro, disturbi del sonno, eccessiva attività onirica, sonnolenza, confusione, allucinazioni e problemi ortostatici.

pone l'attenzione sui potenziali effetti avversi. Il metilfenidato, ad esempio, è associato a fenomeni di dipendenza, overdose, tentativi di suicidio e suicidio<sup>10</sup>, mentre il modafinil a disturbi psichiatrici, sintomi cardiovascolari e gravi reazioni di ipersensibilità<sup>11</sup>. Inoltre, l'abuso di queste sostanze, specialmente tra gli adolescenti, può alterare il normale processo di maturazione della corteccia prefrontale, particolarmente attivo durante il periodo dello sviluppo<sup>12</sup>.

Accanto ai farmaci noti per i loro effetti a livello del sistema nervoso centrale, l'elenco delle sostanze usate come potenzianti cognitivi annovera anche il propranololo, un beta-bloccante non selettivo tradizionalmente impiegato nel trattamento dell'ipertensione arteriosa. In forza della sua alta lipofilia e della conseguente capacità di permeare molto bene la barriera ematoencefalica, il propranololo è in grado di esercitare effetti sulla memoria a lungo termine, ansia e paura, trovando pertanto impiego anche nel trattamento dei disturbi post-traumatici da stress (PTSD, Post-Traumatic Stress Disorder)<sup>13</sup>. Nonostante la consapevolezza di impiegare dei farmaci al di fuori delle loro indicazioni terapeutiche, molte persone scelgono comunque di ricorrere all'assunzione di queste sostanze per potenziare le proprie performance cognitive. Non va poi dimenticato che numerosi sono i preparati a base di sostanze di origine naturale, come ad esempio la caffeina, reperibili sul mercato (anche online) e capaci di esercitare potenti effetti psicostimolanti. Realtà questa che aumenta in maniera esponenziale il numero di prodotti e sostanze acquistabili ed utilizzate per gli scopi sopradescritti.

La crescente disponibilità di sostanze per il potenziamento cognitivo apre però anche un dibattito etico e sociale assolutamente non trascurabile. In particolare, gli aspetti etici si articolano innanzitutto attorno alla problematica della coercizione, connessa alle possibili pressioni più o meno celate per l'assunzione di tali sostanze nell'ambito di competizioni lavorative o scolastiche. Ne derivano ulteriori problematiche quali l'autenticità delle performance compiute sotto potenziamento cognitivo, specialmente nell'ambito di competizioni sportive a carattere agonistico<sup>14,15</sup>.

Preso atto dell'inevitabile competitività degli ambienti lavorativi e sportivi, e considerata la difficoltà legislativa di classificazione e di rego-

lamentazione dell'uso delle *smart drug*, risulta di primaria importanza la divulgazione di informazioni accurate e sempre aggiornate circa i possibili effetti avversi connessi al loro utilizzo nel potenziamento cognitivo (Tabella).

**Alessandra Bettiol e Nicolò Lombardi**

*Unità di Ricerca in Farmacovigilanza*

*e Farmacoepidemiologia, Dipartimento*

*di Neurofarba, Università degli Studi di Firenze*

## BIBLIOGRAFIA

- Nicholson PJ, Wilson N, *Smart drugs: implications for general practice*. Br J Gen Pract 2017; 67 (656): 100-101.
- Istituto Superiore di Sanità, <http://www.iss.it/binary/ofad/cont/SmartDrugs1.pdf>. Ultima consultazione: 04/12/2017.
- Ministero della Difesa, <http://www.carabinieri.it/cittadino/consigli/tematici/questioni-di-vita/tossicodipendenza-da-sostanze-stupefacenti/le-smart-drugs>. Ultima consultazione: 04/12/2017.
- Normann C, Berger M, Neuroenhancement: status quo and perspectives. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008; 258 (Suppl 5): 110-114.
- Lange KW, Reichl S, Lange KM, Tucha L, Tucha O, The history of attention deficit hyperactivity disorder. Atten Defic Hyperact Disord 2010; 2 (4): 241-255.
- Cognitive enhancing drugs and the workplace. BMA, London, 2015.
- The Tab, <http://thetab.com/2014/05/08/1-in-5-students-have-used-modafinil-study-drug-survey-results-14102>. Ultima consultazione: 04/12/2017.
- Burgard DA, Fuller R, Becker B, Ferrell R, Dinglasan-Panlilio MJ. Potential trends in Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) drug use on a college campus: wastewater analysis of amphetamine and ritalinic acid. Sci Total Environ 2013; 450-451: 242-249.
- Franke AG, Bagusat C, Dietz P, Hoffmann I, Simon P, Ulrich R, Lieb K, Use of illicit and prescription drugs for cognitive or mood enhancement among surgeons. BMC Med 2013; 11: 102.
- Trenque T, Herlem E, Abou Taam M, Drame M, Methylphenidate off-label use and safety. Springerplus 2014; 3: 286.
- European Medicines Agency, [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modafinil\\_31/WC500105597.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500105597.pdf). Ultima consultazione: 04/12/2017.
- Urban KR, Gao WJ, Performance enhancement at the cost of potential brain plasticity: neural ramifications of nootropic drugs in the healthy developing brain. Front Syst Neurosci 2014; 8: 38.
- Brunet A, Poundja J, Tremblay J, Bui E, Thomas E, Orr SP, Azzoug A, Birmes P, Pitman RK, Trauma reactivation under the influence of propranolol decreases posttraumatic stress symptoms and disorder: 3 open-label trials. J Clin Psychopharmacol 2011; 31: 547-550.
- Eisenberger NI, The pain of social disconnection: examining the shared neural underpinnings of physical and social pain. Nat Rev Neurosci 2004; 5 (5): 421-425.
- Schelle KJ, Faulmüller N, Caviola L, Hewstone M, Attitudes toward pharmacological cognitive enhancement: a review. Front Syst Neurosci 2014; 17 (8): 53.