

Scientometria conceptului “medicament nootrop” (Scientometrics of “Nootropic Drug” Concept)

DORU GEORG MĂRGINEANU

Department of Neurosciences, Faculty of Medicine and Pharmacy, University of Mons, 7000 Mons, Belgium

In a comprehensive paper in French, published in 1972, the Romanian-born neurophysiologist Corneliu Giurgea, working in a Belgian pharmaceutical firm, has put forward the concept of drugs able to improve and protect higher cognitive function, for which he coined the term “nootropic drugs”. The concept was tailored on the peculiar pharmacology of piracetam, a compound synthesized in the company where Giurgea worked for thirty years. Piracetam, still world widely used, became the forerunner of a fairly successful though controversial class of so-called “smart-drugs”. The nootropic concept that supposes a higher brain activity enhancing not due to any specific interaction with a receptor is at odds with the prevailing molecular pharmacology. However, in the forty years since its inception that concept attracted a continuously increasing scientific interest. Moreover, it might turn to be a forebear of the emerging network pharmacology. Accordingly, a scientometric analysis of the nootropic drug concept appears worth attempting.

1. Introducere

Conceptele - idei generice sau abstracte, rezultate prin generalizarea caracteristicilor unei clase de obiecte sau fenomene - constituie elementele fundamentale care structurează orice domeniu al științei [1]. Fiindcă scientometria, în accepțiunea largă, judicios adoptată de redacția acestei reviste [2] analizează generarea și devenirea socială a științei în mod complex, atât prin parametrii bibliometrici, cât și prin urmărirea fluxurilor ideatice și materiale care o determină, evaluarea conceptelor apare drept un obiectiv primordial al demersului scientometric. În acest studiu, propun o astfel de evaluare a conceptului „medicament nootrop”, definit acum exact patru decenii de către medicul Corneliu E. Giurgea (1923 – 1995), neurofiziolog bucureștean emigrat în Belgia în 1962. O notă biografică referitoare la cel care a introdus termenul „nootrop” și o descriere relativ detaliată a singularității conceptului se găsesc într-un studiu recent [3], pe care prezentul articol îl continuă. Precizez că: 1) am avut ocazia să îl întâlnesc pe C. Giurgea, căruia îi păstrez o amintire luminoasă și 2) am lucrat mulți ani în compania, în care, cu două decenii înainte fusese creat prototipul medicamentelor nootrope, piracetam. Dar, acest articol este numai un studiu scientometric factual, având drept unic obiectiv analiza genezei și a impactului unui concept farmacologic original, aparte de orice apologie de persoană sau de produs.

2. Geneza și caracteristicile conceptului “nootrop”

Demonstrarea faptului că acidul gamma amino butiric (GABA) este principalul neuromediator inhibitor din creier, a adus, în anii 1960, farmacologia GABA în atenția industriei farmaceutice mondiale. În 1964, chimiștii din sectorul farmaceutic al companiei belgiene UCB ([http://en.wikipedia.org/wiki/UCB_\(company\)](http://en.wikipedia.org/wiki/UCB_(company))) au sintetizat un derivat ciclic al GABA, 2-oxo-1-pyrolidinacetamida alias piracetam (<http://en.wikipedia.org/wiki/Piracetam>), dorind să îl dezvolte ca medicament calmant al sistemului nervos central, în particular, ca somnifer. Dar, în pofida înrudirii chimice, piracetamul nu a arătat vreo interferență cu metabolismul sau funcționalitatea GABA și nici vreo activitate soporifică. Inșă, Corneliu Giurgea și colaboratorii săi au pus în evidență o remarcabilă activitate de protecție și stimulare a activității cortexului cerebral la animalele de experiență, ceea ce a permis ca piracetamul să fie înregistrat și comercializat, din 1971, ca medicament tonic al activității mentale. Acel produs a constituit o reușită economică majoră, care a permis companiei unde a fost creat să dezvolte o puternică bază de cercetare farmaceutică.

Farmacologia neobișnuită a piracetamului l-a condus pe Giurgea la definirea, în 1972, a conceptului de „medicament nootrop” [4]. El a compus termenul „nootrop”, juxtapunând cuvintele grecești *noos* (spirit, minte) și *tropain* (către) și a definit medicamentele nootrope ca având capacitatea de: *i)*

activare directă a activităților integrative ale creierului, cu efect pozitiv direct asupra gândirii, *ii*) activarea fiind selectivă asupra telencefalului și nemanifestându-se asupra nivelelor inferioare ale creierului, astfel încât *iii*) să contracareze perturbări ale activității superioare a creierului. În publicații ulterioare [5], Giurgea a precizat că un medicament nootrop *1*) stimulează memoria și învățarea, *2*) crește rezistența memoriei și protejează creierul față de agresiuni fizico-chimice (electroșocuri, hipoxie, barbiturice, scopolamină), *3*) potențează controlul cortical asupra nivelelor subcorticale ale creierului și *4*) nu are efectele sedative sau de agitație motorie ale altor medicamente psihotrope, având toxicitate și efecte negative minime.

Aceste caracteristici, prin care a fost definit un produs nootrop, sunt, de fapt, pur și simplu, cele ale

piracetamului (Fig. 1), care, într-adevăr, are o toxicitate atât de redusă, încât nu i s-a stabilit doza letală în animale, iar în pacienți este bine tolerat, chiar la doze terapeutice zilnice de ordinul a câteva grame [6]. Tolerabilitatea atât de ridicată a piracetamului a făcut ca el să fie desemnat, uneori, drept complement alimentar, încadrându-l într-o categorie relativ laxă și aparent diminuantă din punct de vedere medical. Criteriile de mai sus nu sunt satisfăcute de psihostimulanți, precum cocaina, amfetaminele, metilfenidatul etc., care activează memoria și învățarea, dar au și efecte neurotoxice marcate. De aceea, denumirile alternative *cognitive enhancer* și *memory enhancer* nu sunt strict superpozabile pe definiția agentului nootrop, iar denumirea *smart drug*, curentă în mass media, are o evidentă tentă comercială.

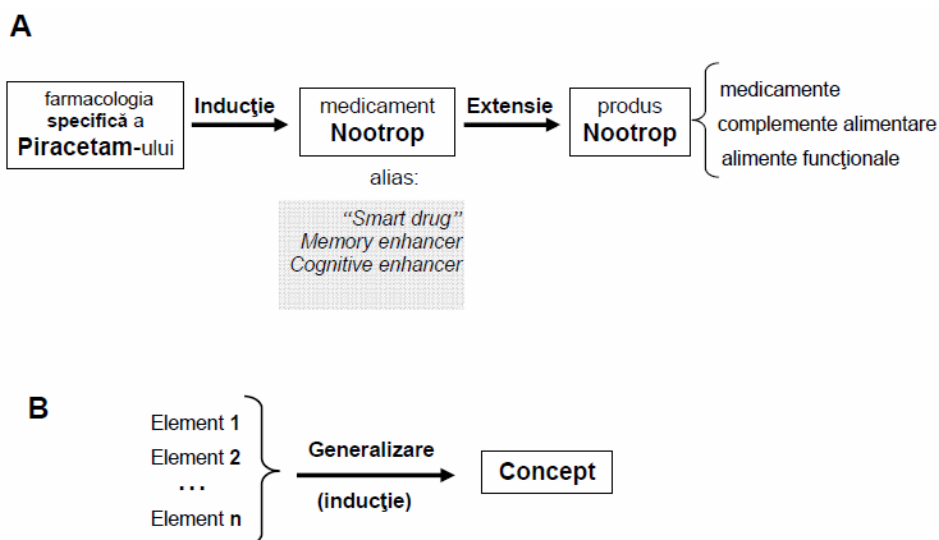


Fig. 1. (A) Conceptul „medicament nootrop” a fost definit printr-un proces de inducție logică, pornind exclusiv de la caracteristicile farmacologice ale substanței piracetam. Ulterior, conceptul a fost extins și la produse ce nu sunt medicamente, în sens strict, dar revendică efecte de tip medicamentos. Geneza conceptului „nootrop” este atipică prin raport cu majoritatea conceptelor, definite pe baza unui proces inductiv de generalizare (B) a unei caracteristici comune unei multitudini de cazuri particulare.

Faptul ca un concept să fie definit nu prin generalizarea unei caracteristici comune mai multor elemente similare (Fig. 1), ci, pur și simplu, prin cerința ca o presupusă clasă de elemente să posede caracteristicile unui prototip – în cazul de față, piracetamul – constituie doar prima singularitate a conceptului nootrop. Căci, acest concept contrastează cu farmacologia moleculară curentă, prin caracterul exclusiv funcțional al criteriilor enunțate mai sus, care nu fac nici o referire la vreo interacție moleculară de tipul ligand–receptor, prin care medicamentul nootrop ar putea acționa la nivel celular asupra creierului. În timp ce conceptul „receptor medicamentos” este absolut central pentru

farmacologia moleculară [7], definiția dată de Giurgea medicamentului nootrop evocă activarea „directă” a activităților „integrative” ale creierului, situându-se, astfel, pe o poziție holistică, opusă demersului reduționist cartezian, dominant în evoluția științelor biomedicale, în particular a farmacologiei, în tot secolul 20.

Un alt element de singularitate, prin raport cu neurofarmacologia tradițională, este și faptul că medicamentul nootrop este presupus a nu avea farmacologia obișnuită a psihotropelor, care acționează prin modularea (creștere / diminuare) efectelor diferitor combinații de neuromediatorii prin care neuronii cerebrali comunică sinaptic. Astfel, deși

există studii ce arată că piracetamul influențează neurotransmisia colinergică, serotonergică, noradrenergică și glutamatergică, el nu are vreo afinitate notabilă față de receptorii neuromediatorilor respectivi, spre deosebire de medicamentele psihotrope uzuale. De altfel, înseși dozele foarte ridicate, corespunzând unor concentrații plasmatiche de ordin milimolar, la care piracetamul își exercită efectele și nu prezintă toxicitate, fac greu de conceput orice interacție moleculară specifică cu vreo structură receptoare, implicând concluzia că farmacologia sa este nespecifică. Nespecificitatea farmacologică poate apărea în contradicție cu fiecare dintre studiile care au identificat fie modularea de către piracetam a receptorilor nicotiniici ai acetilcolinei din neuronii corticali [8], fie modularea alosterică pozitivă a receptorilor glutamatergici de tip AMPA [9], sau chiar modificarea fluidității membranelor celulare [10]. Totuși, concluzia că piracetamul este multi-mecanic și nespecific pentru vreun tip de receptor se impune luând în considerare ansamblul mecanismelor raportate.

Un număr ridicat de publicații științifice au raportat datele a numeroase studii clinice, care revendică efecte pozitive ale piracetamului în variate condiții patologice, ce implică tulburări cognitive, precum și în patologia convulsivă gravă numită mioclonus cerebral. Multe din acestea sunt analizate în referința [6], însă, rămânând în limitele obiectivului scientometric al acestui articol, nu le enumăr ci doar menționez că o listă cuprinzătoare de utilizări medicale ale piracetamului precum și publicații medicale aferente pot fi accesate pe site-ul <http://www.piracetam.com/>. Dar, dat fiind că atât conceptul de medicament nootrop, cât și efectele prototipului său piracetam nu corespund cadrului ideatic obișnuit al farmacologiei (moleculare), nu este de mirare că tratatele majore de farmacologie fie au ignorat, fie au acordat doar un loc minor acestui subiect.

3. Interesul față de conceptul nootrop

Relativa ignorare în tratatele de farmacologie a categoriei medicamente nootrope este în discrepanță evidentă cu amploarea și persistența interesului medical, științific și al publicului larg față de piracetam și de conceptul nootropie. Astfel, la trei decenii după brevetarea piracetamului, apăruseră în publicațiile chimice și biomedicale peste 1.650 compuși asemănători piracetamului, sintetizați în vederea dezvoltării de noi medicamente nootrope, mulți dintre acești compuși conținând aceeași

substructură (2-oxo-1-pirolidin acid acetic), ca și piracetamul [11].

Interesul științific față de conceptul nootrop poate fi măsurat, în mod concludent, prin numărul de articole de specialitate referitoare la acest subiect. Consultarea celei mai vaste baze mondiale de publicații biomedicale, PubMed a *US National Library of Medicine* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=PubMed>), a indicat la 14 iunie 2012, un număr de 26.355 articole având termenul „*nootropic (drugs)*” ca *Medical Subject Heading* (MeSH). Dintre acestea, 22.908 sunt ulterioare articolului lui Giurgea din 1972 [4], în care a fost definit conceptul, celelalte fiind publicații anterioare al căror conținut justifică să fie încadrate în același subiect. Evoluția în timp, după 1972, a numărului de articole referitoare la medicamente nootrope, prezentată în Fig. 2, arată o creștere continuă în ultimii 35 de ani a interesului față de acest subiect, creștere accentuată de la începutul secolului curent. Se constată, deci, o accentuare neîntreruptă a vizibilității științifice a conceptului nootrop, fără a se putea decela vreo tendință contrară.

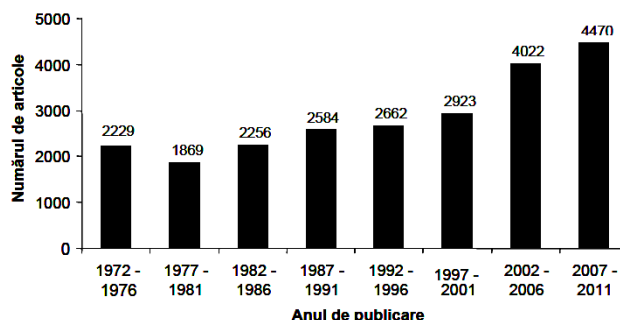


Fig. 2. Evoluția temporală a numărului de articole științifice având „*nootropic*” drept *Medical Subject Heading* (MeSH), incluse în baza de date PubMed, consultată la 14 iunie 2012. PubMed include și articole apărute anterior definirii conceptului “*medicament nootrop*”, al căror conținut corespunde respectivului MeSH, dar, spre a discerne impactul introducerii conceptului, graficul se referă numai la publicațiile posterioare articolului lui Giurgea din 1972 [4]. Deasupra fiecărei coloane este indicat numărul de publicații din respectivul interval.

Deoarece conceptul “*medicament nootrop*” a fost enunțat exclusiv pe baza proprietăților insolite ale piracetamului, este relevantă și distribuția în timp a interesului științific față de piracetam. Consultarea, la 14 iunie 2012, a PubMed a indicat un total de 2610 publicații referitoare la piracetam, apărute începând din 1972. Distribuția în timp a acestor publicații, prezentată în Fig. 3, relevă creșterea interesului

științific față de piracetam, timp de două decenii după înregistrarea lui ca medicament, urmată de o oarecare scădere în următorul deceniu, ceea ce corespunde evoluției firești a oricărui produs. În schimb, este rar întâlnită și deci surprinzătoare în primă instanță, creșterea extrem de marcată în ultimul deceniu a numărului de articole referitoare la sau citând piracetamul.

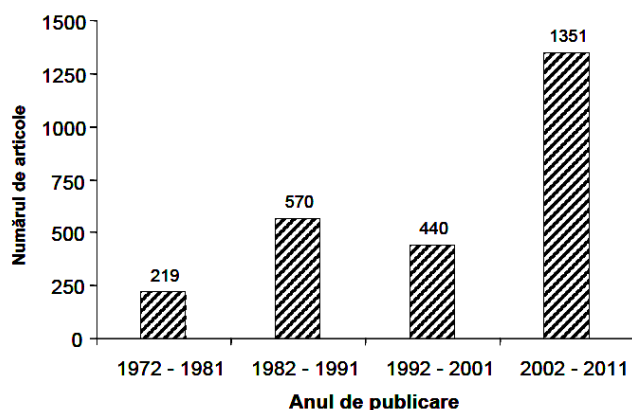


Fig. 3. Evoluția numărului de articole științifice referitoare la piracetam incluse în baza de date PubMed, consultată la 14 iunie 2012.

O explicație certă a amplitudinii acestei creșteri este faptul că un “descendent direct” al piracetamului, sintetizat și dezvoltat în aceeași companie UCB, anume enantiomerul S al analogului α -etil al piracetamului, numit levetiracetam, a fost lansat în anul 2000 ca medicament antiepileptic [12], bucurându-se de un succes medical cu totul remarcabil [13]. Dar, succesul levetiracetamului – care nu este un nootrop – nu explică decât amploarea neobișnuită a creșterii, în acest secol, a numărului de articole ce menționează piracetamul, interesul direct față de medicamentele nootrope fiind la nivelul ridicat ilustrat în Fig. 2, iar piracetamul continuând să reprezinte subiectul specific al numeroase studii medicale (vezi, de exemplu [14]).

O indicație cantitativă ușor accesibilă și relevantă a pătrunderii în toate mediile de comunicare a termenului “nootrop” și a subiectului nootropiei poate fi obținută printr-o interogare Google (*search*) cu acest termen. O astfel de interogare, la 14 iunie 2012, a indicat aproximativ 567.000 apariții ale termenului “nootropic”. Incidența termenilor alternativi este încă și mai amplă. Astfel, „*cognitive enhancers*” apare de aproximativ 1.070.000 ori, „*memory enhancers*” de aproximativ 8.800.000 ori, iar „*smart drugs*” de peste 44.000.000 ori. Aceste cifre evidențiază și faptul, ușor de înțeles, că incidența în mediile de comunicare crește marcat odată cu accesibilitatea și atractivitatea denumirii, de la termenul

savant (*nootropic*), la cel cvasipublicitar (*smart drug*), trecând prin termenii sobru-profesionali (*cognitive* și *memory enhancer*).

4. Posibila legitimare a conceptului nootrop în cadrul noii „*network pharmacology*”

Faptul că medicamentul nootrop a fost presupus a produce o activare **directă** a activităților **integrative** ale creierului, cu efect pozitiv **direct** asupra gândirii prin acțiune asupra scoarței cerebrale, exprimă, în mod clar, importanța atribuită de Giurgea abordării de tip sintetic a funcțiilor creierului, studiate, în principal, prin metode comportamentale, mai degrabă decât prin abordări reduționiste la nivel celular; aceasta face, așa cum am menționat anterior, ca nootrop să fie un concept de tip holistic și nu mecanistic. Odată cu caracterul multi-mecanic și cu cvasineselectivitatea efectelor celulare ale piracetamului, aceasta a determinat o neîncorporare *de facto* a nootropiei în farmacologia „academică”. Căci, orientarea exclusiv analitică a acesteia presupunea că orice efect farmacologic trebuie să rezulte dintr-o interacție specifică între molecula medicament și o structură receptoare – cunoscută sau nu, dar cognoscibilă – la nivel celular.

Dar, gândirea de tip sistemic-integrativ, deci holistic, a revenit în actualitate și este în evident progres în acest secol, influențând și evoluția în perspectivă imediată a farmacologiei. În biologie, abordări sistemice datează de când embriologia secolului al 19-lea a relevat integralitatea organismului, iar gândirea sistemică a devenit, în a doua jumătate a secolului al 20-lea, fundamentul fiziologiei organismice și al ecologiei, sub influența teoriei generale a sistemelor, ciberneticii și a termodinamicii proceselor ireversibile. Recent, însă, dezvoltarea tehnologiilor („*omics*”) care permit testarea simultană a mii de gene și a produșilor lor, în diferite țesuturi și în diferite stări fizio-patologice, a făcut posibilă depășirea reduționismului și apariția tendinței – numită biologie sistemică – de a lua în considerare, în mod holistic, interacțiile complexe din interiorul sistemelor biologice [15]. Biologia sistemică consideră o patologie drept o rețea perturbată de interacții, mai degrabă decât alterarea unui singur tip de componente moleculare. În consecință, se dezvoltă o nouă farmacologie a rețelelor (*network pharmacology*), care nu se mai focalizează pe medicamente selective capabile de interacție specifică cu un singur tip de receptor, ci pe medicamente multimecanistice, capabile să acționeze asupra rețelei perturbate prin multiple interacții mole-

culare, chiar de slabă intensitate, sau pe terapii multi-medicamentoase [16]. O astfel de farmacologie a rețelelor este, în mod particular, adecvată patologiilor complexe, așa cum sunt dereglările funcționalității creierului, de exemplu în cazul epilepsiilor [17]. În cadrul noii farmacologii a rețelelor, unui medicament multimecanistic, precum piracetamul nu are de ce să îi mai fie reproșată lipsa de specificitate, iar natura holistică a conceptului nootrop nu mai contrazice, ci este conformă cu filozofia generală a domeniului.

5. Comentarii concluzive

Din punct de vedere al fluxului de idei, conceptul nootrop a apărut pe fondul evidențierii și studierii activității integrative a cortexului cerebral, de care s-au ocupat, în prima parte a secolului trecut, mari neurofiziologi ca Charles Sherrington și Ivan Pavlov (din a cărui școală făcea parte și C. Giurgea). În articolul inițial [4], în care apare încă din titlu ideea căutării unei "farmacologii a activității integrative a creierului", Giurgea citează argumentele în favoarea ideii că activitatea cerebrală, cu precădere în specia umană, este un fenomen specific integralității cortexului, care nu poate fi studiat la nivel celular. De aceea, medicamentul nootrop, care vizează activitatea cerebrală superioară, nu are vreo țintă neuronală specifică. Acest caracter sintetic (holistic) constituie originalitatea absolută a conceptului farmacologic de medicament nootrop, dar și cauza incompatibilității lui cu farmacologia moleculară. În același timp, tot caracterul holistic face plauzibilă integrarea conceptului nootrop în noua farmacologie a rețelelor.

Tot din punct de vedere ideatic, concepția că activitatea mentală (gândirea) umană este o funcție perfectibilă pe cale farmacologică se încadrează în aspirația transhumanistă [18] de îmbunătățire a capacităților umane. Această aspirație este chiar dacă nu singura, dar în orice caz o importantă motivare a pătrunderii extinse și durabile a conceptului nootrop în cultura comună, în ciuda relativei lui incompatibilități cu farmacologia academică. În fine, merită subliniat și faptul că „medicamentul nootrop” oferă un exemplu al posibilității ca un concept să fie definit nu pe calea (firească a) generalizării multor observații particulare, ci prin afirmarea îndrăzneță a unei (presupuse) semnificații generale, degajată prin reflecție asupra unui singur element neobișnuit.

Din punct de vedere social, nootropia constituie un caz rar de apariție și promovare a unui concept insolit nu într-un mediu academic permisiv pentru originalitate, ci în cadrul unei companii industriale, prin definiție orientată spre atingerea cât mai

eficientă a unui profit economic. Lărgimea de vederi a managerilor luminați care, acum patru decenii, în compania menționată, au mizat pe originalitatea și îndrăzneala intelectuală a colaboratorilor din cercetare, a fost, în cazul de față, recompensată din plin de beneficul economic realizat, aparte de câștigul de prestigiu. Las integral la latitudinea cititorului să reflecteze asupra eventualei relevanțe mai generale a cazului prezentat.

Bibliografie

- [1] O discuție filozofică extinsă a noțiunii „concept” poate fi găsită în *Stanford Encyclopedia of Philosophy*: <http://plato.stanford.edu/entries/concepts/>. Tot acolo pot fi consultate și alte noțiuni filozofice evocate în acest articol.
- [2] P. T. Frangopol, A. D. Corlan, *Revista de Politica Științei și Scientometrie – Serie Nouă* **1**(1), *Editorial*, p. 1 (2012).
- [3] D. G. Margineanu, *Revue des Questions Scientifiques* **182** (1), *A weird concept with unusual fate: Nootropic drug*, 33 (2011). http://www.fundp.ac.be/sciences/philosoc/revueqs/textes-en-ligne/RQS_182_1et2Nootropic.pdf
- [4] C. Giurgea, *Actualités Pharmacologiques* **25**, *Vers une pharmacologie de l'activité intégrative du cerveau. Tentative du concept nootrope en psychopharmacologie*, 115 (1972).
- [5] C. Giurgea, M. Salama, *Progress in Neuro-Psychopharmacology* **1**(3-4), *Nootropic drugs* 235 (1977); C. Giurgea, *CHEMTECH* **10**, *A drug for the mind*, 360 (1980).
- [6] B. Winblad, *CNS Drug Reviews* **11**, *Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses*, 169 (2005).
- [7] H. P. Rang, *British Journal of Pharmacology* **147**, *The receptor concept: pharmacology's big idea*, S9 (2006).
- [8] X. Zhao, A. Kuryatov, J. M. Lindstrom, J. Z. Yeh, T. Narahashi, *Molecular Pharmacology* **59**, *Nootropic drug modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors in rat cortical neurons*, 674 (2001).
- [9] A. H. Ahmed, R. E. Oswald, *Journal of Medicinal Chemistry* **53**, *Piracetam defines a new binding site for allosteric modulators of α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole-propionic acid (AMPA) receptors*, 2197 (2010).
- [10] G. P. Eckert, N. J. Cairns, W. E. Müller, *Journal of Neural Transmission* **106**, *Piracetam reverses hippocampal membrane alterations in Alzheimer's disease*, 757 (1999); M.-P.

- Mingeot-Leclercq, L. Lins, M. Bensliman, A. Thomas, F. Van Bambeke, J. Peuvot, A. Schanck, R. Brasseur, *Biochimica Biophysica Acta* **1609**, *Piracetam inhibits the lipid-destabilising effect of the amyloid peptide AP C-terminal fragment*, 28 (2003).
- [11] A. Gouliaev, A. Senning, *Brain Research Reviews* **19**, *Piracetam and other structurally related nootropics*, 180 (1994).
- [12] D. G. Margineanu, H. Klitgaard, *Antiepileptic Drugs* (5th Ed.). Levy R.H. et al (Eds), Lippincott, Williams & Wilkins, Baltimore, MD, Cap. 40: *Levetiracetam mechanisms of action*, 419 (2002).
- [13] T. De Smedt, R. Raedt, K. Vonck, P. Boon, *CNS Drug Reviews* **13**, *Levetiracetam: the therapeutic profile of a novel anticonvulsant drug*, 57 (2007).
- [14] A. G. Malykh, M. R. Sadaie, *Drugs* **70**, *Piracetam and piracetam-like drugs: from basic science to novel clinical applications to CNS disorders*, 287 (2010); M.G. Rao, B. Holla, S. Varambally et al, *General Hospital Psychiatry* **34**, *Piracetam treatment in patients with cognitive impairment*, in press, 2012.
- [15] H. Kitano, *Science* **295**, *Systems biology: a brief overview*, 1662 (2002); D. A. Lauffenburger, *Proceedings of the National Academy of Sciences of USA* **97**, *Cell signaling pathways as control modules: Complexity for simplicity?* 5031 (2000); A.L. Barabási, Z.N. Oltvai, *Nature Reviews of Genetics* **5**, *Network biology: understanding the cell's functional organization*, 101 (2004).
- [16] C. T. Keith, A. A. Borisy, B. R. Stockwel, *Nature Reviews of Drug Discovery* **4**, *Multicomponent therapeutics for networked systems*. 71 (2005); A. L. Hopkins, *Nature Chemical Biology* **4**, *Network pharmacology: the next paradigm in drug discovery*, 682 (2008).
- [17] D. G. Margineanu, *Epilepsy Research* **98**, *Systems biology impact on antiepileptic drug discovery*, 104 (2012).
- [18] N. Bostrom, *Journal of Evolution and Technology* **14**, *A history of transhumanist thought*, April 2005 (<http://jetpress.org/volume14/bostrom.html>).

Autor correspondent: Doru.Margineanu@skynet.be