

Review of Performance-enhancing Substances in the Military: Stimulants and Sedative-hypnotics

Mohammad Ali Jafari Jahaghi, Mohammad Hadi Baghersad,
Mohammad Ali Amani*

Applied Biotechnology Research Center, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: 9 December 2017 Accepted: 25 July 2018

Abstract

Performance-enhancing substances include anabolic agents, hormone peptides, stimulants and sedatives, pharmaceutical or nutritional compounds used to improve any activity in humans. Since World War II, in the world's armed forces, the use of these compounds in the military field has been widespread and has been used in various wars. Reports from the world's military research centers have shown that stimulant compounds and sedative compounds are the most widely used groups that have been used to increase the military's performance. There are some questions about the use of instructions, the degree of effectiveness, and the limitation on the use and concerns about the side effects of these drug interventions on the normal functioning of the body under operating conditions. Hence, this review examines the practical use of these compounds in real or simulated operational conditions in military or military research centers. Data was extracted through targeted searches of the Google Scholar, PubMed, Medline and Scopus databases without time range limitations. A total of 71 articles from 1965 to 2017 were included in this study. The results of this review indicate the relative success of drug interventions in improving soldier performance. The use of new synthetic or natural compounds such as modafinil, caffeine, melatonin and tyrosine which have no specific side effects, will reduce concerns and limitations.

Keywords: Doping, Military, Performance Enhancing Drugs.

*Corresponding author: **Mohammad Ali Amani**, Email: rsr.amani@bmsu.ac.ir

مروری بر ترکیبات افزایش دهنده عملکرد در حوزه نظامی: محرك ها و آرامش بخش ها

محمد علی جعفری جهقی، محمد هادی باقرصاد، محمد علی امانی*

مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

ترکیبات افزایش دهنده عملکرد شامل عوامل آنابولیک، پپتیدهای هورمونی، محرك ها و آرامش بخش ها، ترکیباتی دارویی یا غذایی هستند که برای بهبود هرگونه فعالیتی در انسان مورد استفاده قرار می گیرند. استفاده از این ترکیبات در حوزه نظامی از زمان جنگ جهانی دوم در ارتش های جهان بطور گسترده ای رواج یافت و تاکنون در جنگ های مختلف از انواع آنها استفاده شده است. گزارشات منتشر شده از مراکز تحقیقات نظامی جهان نشان داده اند که ترکیبات محرك و ترکیبات آرامش بخش از پرکاربردترین گروه هایی هستند که تاکنون برای افزایش عملکرد نیروهای نظامی مورد استفاده قرار گرفته اند. این در صورتی است که سوالاتی در مورد نحوه استفاده، میزان اثر بخشی و محدودیت هایی در استفاده و نگرانی هایی از عوارض جانبی این مداخلات دارویی بر عملکرد طبیعی بدن در شرایط عملیاتی وجود دارد. از اینرو در این پژوهش به بررسی موارد کاربردی منتشر شده از استفاده این ترکیبات در شرایط عملیاتی واقعی یا شبیه سازی شده در سازمانها یا مراکز تحقیقاتی نظامی پرداخته شد. در این مطالعه مروری طیف گسترده ای از منابع از طریق جستجو در پایگاه های Google Scholar، PubMed، Medline و Scopus بدون در نظر گرفتن محدودیت زمانی استخراج شدند و در نهایت ۷۱ مطالعه از سال ۱۹۶۵ تا ۲۰۱۷ مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج این مرور نشان دهنده موفقیت نسبی مداخلات دارویی در بهبود عملکرد سربازان می باشد. همچنین استفاده از ترکیبات سنتزی یا طبیعی جدید مانند مودافینیل، کافئین، ملاتونین و تیروزین که فاقد عوارض جانبی خاصی هستند منجر به کاهش نگرانی ها و محدودیت ها خواهد شد.

کلیدواژه ها: دوپینگ، نظامی، داروهای افزایش دهنده عملکرد.

*نویسنده مسئول: محمد علی امانی. پست الکترونیک: rsr.amani@bmsu.ac.ir

دریافت مقاله: ۱۳۹۶/۰۹/۱۸ پذیرش مقاله: ۱۳۹۷/۰۵/۰۳

مقدمه

نگرانی هایی از عوارض جانبی این مداخلات دارویی بر عملکرد طبیعی بدن در شرایط عملیاتی وجود دارد. از اینرو در این پژوهش به بررسی موارد کاربردی منتشر شده از استفاده دو خانواده اصلی از این داروها (آرامش بخش ها و محرک ها) در شرایط عملیاتی واقعی یا شبیه سازی شده در سازمان ها یا مراکز تحقیقاتی نظامی پرداخته شد.

روش کار

این مطالعه به روش مروری از طریق جستجو در پایگاه های اطلاعاتی قابل دسترس شامل PubMed، Medline، Scopus و google تا دسامبر سال ۲۰۱۷ و با استفاده از کلیدواژه های «CNS، Performance-Enhancing drug (PED)» «Military drugs و Sedative-hypnotics، Stimulants» انجام شد. در مجموع ۷۱ منبع در محدوده سال های ۱۹۶۵ تا ۲۰۱۷ وارد این مطالعه شدند.

داروهای محرک در بخش نظامی

محرک های سیستم اعصاب مرکزی (CNS Stimulants) داروهای هستند که باعث افزایش هوشیاری و بهبود عملکرد ذهنی می شوند. بیش از ۵۰ سال است که این ترکیبات به عنوان داروهای افزایش دهنده شناخت برای بیماران روانی (۱۶) و همچنین به عنوان داروهای خط اول درمان برای اختلال بیش فعالی و کمبود توجه (ADHD) با شواهد بسیار خوب رفتاری و ذهنی مورد استفاده قرار گرفته اند (۱۷). از طرف دیگر این ترکیبات دارای پتانسیل استفاده بالایی در میدان جنگ می باشند (۱۸). بر اساس مطالعات انجام شده ترکیبات دارویی از این گروه که تاکنون در حوزه نظامی مورد استفاده قرار گرفته اند شامل آمفتامین ها، متیل فندیت، پمولین و مودافینیل می باشند که در این مطالعه به بررسی آنها پرداخته شد.

آمفتامین و داروهای مرتبط با آن، آمین های سمیپومیمتکی هستند که ساختاری شبیه نوراپی نفرین عصبی دارند. آنها به طور معمول در درمان ناکولوپسی و ADHD مورد استفاده قرار می گیرند. آمفتامین ها با افزایش نوراپی نفرین و دوپامین اثرات خود را اعمال می کنند (۱۹). آمفتامین ها به راحتی بصورت خوراکی در بدن جذب شده و نیمه عمر آن ها می تواند ۵ تا ۳۰ ساعت باشد (۲۰). معمول ترین مشتقات آمفتامینی دکستروآمفتامین و متامفتامین می باشند که دکستروآمفتامین اثر بیشتری بر CNS داشته و دارای اثرات کمتری بر سیستم قلبی عروقی می باشد. موسسه تحقیقات نظامی والتر رید (Walter Reed Army Institute of Research) پژوهش های متعددی را بر روی عملکرد آمفتامین ها انجام داده است (۲۱-۲۳). در یکی از مطالعات منتشر شده این موسسه، دکستروآمفتامین در دوز های ۵، ۱۰ و ۲۰ میلی گرم برای ۳۶ نفر که ۴۸ ساعت محروم از خواب بودند تجویز شده و افراد پس از مصرف به مدت ۱۲ ساعت دیگر از خواب محروم

داروهای افزایش دهنده عملکرد که با نام مواد نیروزا یا دوپینگ نیز شناخته می شوند، ترکیباتی هستند که برای بهبود هرگونه فعالیت در انسان مورد استفاده قرار می گیرند. استفاده از این ترکیبات توسط افراد مختلف به منظور افزایش عملکرد برای اهداف خاص صورت می گیرد اما شناخته شده ترین موارد استفاده آنها شامل دوپینگ در ورزش است که در آن داروهای افزایش دهنده عملکرد توسط ورزشکاران یا بدنسازان مورد استفاد قرار می گیرد (۱، ۲). استفاده از این ترکیبات منحصر به رقابت های ورزشی جدید نبوده و سابقه آن به ۷۷۶ سال قبل از میلاد مسیح برمی گردد که ورزشکاران یونان باستان و گلاادیاتورها از قارچ ها و گیاهان مختلف جهت افزایش توان سرعتی، استقامتی و اثرات ضد دردی استفاده می کرده اند (۳). واژه دوپینگ برای اولین بار توسط ارتش انگلیس ابداع و در سال ۱۸۸۸ میلادی در فرهنگ لغت انگلیسی به عنوان "ترکیبی از تریاک و الکل" اطلاق شد که به اسب ها برای افزایش سرعت داده می شد (۴). دوران مدرن دوپینگ به اوائل دهه ۱۹۰۰ میلادی بر می گردد که مواد مخدر غیر قانونی در مسابقه اسب ها مورد استفاده قرار می گرفت. همچنین اولین مورد استفاده از این ترکیبات در المپیک ۱۹۰۴ توسط دونده مارتن، توماس هیسک، می باشد که مصرف مخلوطی از برندی و استریچینی باعث مرگ او شد. در آن زمان مخلوط های استریچینی، هروئین، کوکائین و کافئین به وسیله ورزشکاران به طور گسترده ای مورد استفاده قرار گرفتند و هر مربی یا تیم، فرمول های مخفی و منحصر به فرد خود را می ساخت. این امر معمول بود، تا زمانی که هروئین و کوکائین در قرن نوزدهم تنها با نسخه تجویز شدند (۵، ۶). در دهه ۱۹۳۰، آمفتامین ها به عنوان محرک جایگزین استریچین شدند. همچنین آمفتامین ها و هورمون های مردانه توسط نازی ها در جنگ جهانی دوم مورد استفاده قرار گرفتند تا سربازان خود را تهاجمی تر و قوی تر کنند (۷، ۸). البته آلمانی ها پس از مدتی استفاده از داروهای آمفتامینی را به دلیل مشکلات و عوارض ناشی از آنها کنار گذاشتند اما ارتش ایالات متحده در طول جنگ جهانی دوم و پس از آن در جنگ های کره و ویتنام نیز داروهای آمفتامینی و متیل فندیت را برای سربازان خود استفاده می کردند (۹، ۱۰). در جنگ های خلیج فارس و افغانستان نیز استفاده گسترده از دکسترو آمفتامین توسط خلبانان جنگنده های نیروی هوایی ایالات متحده گزارش شده است (۱۱، ۱۲). بر اساس گزارشات موجود در حمله آمریکا به کشور عراق نیز سربازان آمریکایی از داروی مودافینیل جهت افزایش عملکرد استفاده کرده اند (۱۳). علاوه بر ارتش های جهان، استفاده گسترده از ترکیبات افزایش دهنده عملکرد توسط گروه های شبه نظامی تروریستی مانند داعش در سال های اخیر نیز گزارش شده است (۱۴، ۱۵). علی رغم اهمیت استفاده از این ترکیبات در حوزه نظامی، سوالاتی در مورد نحوه استفاده، میزان اثر بخشی، محدودیت های استفاده و

مطالعات متعدد نشان داده اند اثرات فیزیولوژیکی ایجاد شده توسط این دارو مشابه اثرات آمفتامین ها بوده و این دارو باعث افزایش بیداری، سطح هوشیاری و بهبود در عملکرد شناختی می شود (۲۸، ۲۹). تنها مطالعه منتشر شده از اثر متیل فنیدیت در حوزه نظامی بطور مقایسه ای با داروی پمولین می باشد که توسط Babkoff و همکارانش انجام شده است. پمولین یک آگرازولیدین است که برای درمان ADHD در کودکان استفاده می شود. پمولین به صورت خوراکی به سرعت جذب می شود و سطح سرمی آن در طی ۲ تا ۴ ساعت بعد از مصرف اتفاق می افتد. پمولین عمدتاً توسط کبد متابولیزه می شود و زمان نیمه عمر آن تقریباً ۱۲ ساعت است. با این حال، مؤسسات ملی بهداشت گزارش کرده اند که "پمولین می تواند باعث آسیب جدی و گاه مرگبار به کبد شود" و در نتیجه استفاده از این دارو در کودکان باید با نظارت دقیق بر عملکرد کبدی همراه باشد (۱۸). در یک مطالعه Babkoff و همکارانش اثرات متیل فنیدیت و پمولین را بر عملکرد شناختی، خواب آلودگی ذهنی و عینی و همچنین خلق و خوی سربازان پس از ۶۲ ساعت محرومیت کامل از خواب بررسی کردند (۳۰). در این تحقیق که پمولین با دوز ۳۷/۵ میلی گرم در هر ۱۲ ساعت و متیل فنیدیت با دوز ۱۰ میلی گرم در هر ۶ ساعت تجویز شدند. به طور کلی نتایج نشان دادند که پمولین به طور قابل ملاحظه ای ابعاد خواب آلودگی را کاهش داده در مقایسه با متیل فنیدیت برای رفع کم خوابی موثرتر می باشد البته محققان پیشنهاد کرده اند که متیل فنیدیت ممکن است اثر مثبت بیشتری در دوز های بالاتر داشته باشد.

مودافینیل با نام تجاری پروویجیل (Provigil) برای اولین بار در اوایل دهه ۱۹۹۰ به عنوان دارویی برای القاء بیداری در فرانسه وارد بازار شده و جهت درمان خواب آلودگی بیش از حد در مواقعی که فرد به شدت احساس خواب آلودگی می کند، استفاده شد. در سال ۲۰۰۳ FDA این دارو را برای درمان خواب آلودگی بیش از حد در طول روز، اختلالات خواب به خاطر تغییرات در شیفت کاری، سندرم آپنه (apnea) و سندرم هیپوپنی (hypopnea) مورد تایید قرار داد. مودافینیل در مورد کسانی که تحت درمان با محرک ها هستند اثر بخشی بالینی بهتری نسبت به آمفتامین نشان داده است، که از جمله می توان به بیماری هایی مانند سندرم خستگی های مختلف، مقاوم در برابر درمان افسردگی و بیش فعالی اشاره کرد (۳۱). بیشترین غلظت مودافینیل در پلاسما ۲-۴ ساعت بعد از مصرف و نیمه عمر آن در بدن حدوداً ۱۰ تا ۱۴ ساعت می باشد (۳۲). تحقیقات گسترده ای که بر روی اثرات متقابل مودافینیل بر روی تعداد زیادی از سیستم های انتقال دهنده عصبی انجام شده ولی با این وجود امکان دست یابی به یک مکانیسم دقیق و یا مجموعه ای از مکانیسم های عمل هنوز فراهم نشده است. به نظر می رسد که مودافینیل مانند سایر محرک ها، انتشار مونوآمین ها را به طور خاص به نوراپی نفرین، کاتکول آمین ها و دوپامین از پایانه های سیناپسی افزایش می دهد (۳۳)، با این حال

شده اند. نتایج نشان داده اند که دوز ۲۰ میلی گرم از دکستروآمفتامین باعث از بین رفتن خواب آلودگی و بازگشت افراد به سطح طبیعی عملکرد و در نهایت باعث خواب نرمال می شود. همچنین دوز ۱۰ میلی گرم این دارو دارای اثرات کمتر بوده و دوز ۵ میلی گرم اثر قابل توجهی را نشان نمی دهد (۲۱). همچنین نتایج تحقیقات این موسسه نشان داده اند مصرف آمفتامین می تواند هوشیاری را افزایش داده و باعث بالا بردن خلق و خوی و بهبود عملکرد تمرکز نیز شوند. البته محققان به این مسئله نیز اشاره کرده اند که آمفتامین می تواند باعث جلوگیری از خستگی شده اما نمی تواند خواب را به طور نامحدود به تعویق اندازد. یک سری مطالعه توسط Caldwell و همکاران جهت بررسی اثر دکستروآمفتامین بر روی خلبانان نظامی انجام گرفت که در یکی از تست های انجام شده، بررسی عملکرد خلبانانی که ۶۴ محروم از خواب بودند بررسی گردید. در این تست دکستروآمفتامین با دوز ۱۰ میلی گرم و ۳ بار در روز (در نیمه شب، در ساعت ۰۴:۰۰ و در ساعت ۰۸:۰۰) تجویز شده که نتایج نشان دهنده بهبود عملکرد و هوشیاری در طول دوره های بیداری می باشد اما استفاده از آن باید به خوبی کنترل شود. در مطالعه دیگری، Caldwell و همکارانش دکستروآمفتامین را به عنوان داروی ضد خستگی مورد مطالعه قرار دادند که مشاهده کردند این دارو برای حفظ مهارت پرواز، خلق و خوی روانی و فعال سازی فیزیولوژیکی در خلبانان محروم از خواب موثر است (۲۴). بنابر مطالعات انجام شده می توان نتیجه گرفت که دکستروآمفتامین یک مداخله مناسب برای رفع خستگی در عملیات های هوایی می باشد اما جایگزین برنامه استراحت خدمه پرواز نخواهد شد زیرا هیچ جایگزینی برای خواب آرام کافی وجود ندارد (۲۳). استفاده از داروی دکستروآمفتامین در ارتش های جهان از جنگ جهانی دوم تا سال های اخیر برای نیروهای نظامی و بخصوص خلبانان نیروی هوایی آمریکا به منظور افزایش تمرکز، هوشیاری و رفع خستگی در طی پرواز مورد تأیید بوده و تجویز شده است اما به علت عوارض جانبی قابل توجه (از جمله موسمیت های کبدی و همچنین وابستگی بدن به این دارو) ارتش آمریکا مصرف این دارو را در بین ارتشیان نپذیرفته و از سال ۲۰۱۲ داروی جدید مودافینیل را که دارای عوارض جانبی کمتر می باشد جایگزین آن کرده است (۲۵، ۲۶).

متیل فنیدات دارویی است که برای درمان برخی بیماری های روانی از جمله ADHD در کودکان، سندرم POTS و حملات خواب تایید شده است. این دارو به سرعت از طریق خوراکی جذب شده و در حدود ۲ ساعت در پلاسما به بالا ترین میزان خود رسیده و نیمه عمر آن در بدن افراد مختلف بین ۲ تا ۳ ساعت می باشد (۲۷). متیل فنیدات برای اولین بار در سال ۱۹۴۸ با نام تجاری ریتالین شناخته شده و در سال ۱۹۵۵ برای درمان بیش فعالی مورد تایید FDA قرار گرفت و در سال ۱۹۶۰ رسماً برای درمان بیماری ADHD تجویز و در دهه ۱۹۹۰ زمانی که این بیماری به طور گسترده پذیرفته شد، مصرف ریتالین نیز به تبع آن افزایش یافت.

ساز و وضعیت خلق و خوی خلبانان محروم از خواب می باشد. با این حال، اثرات استفاده مودافینیل در این آزمایش نسبتا کم بوده است که محققان دلیل آن را پائین بودن دوز مورد آزمایش (۱۰۰ میلی گرم) ذکر کرده اند (۴۰).

داروهای آرام بخش و خواب آور

داروهای آرامبخش (Sedatives) و خواب آور (hypnotics) جهت تقویت یا حفظ عملکرد سیستم اعصاب مرکزی و همچنین برای ترویج خواب در زمان مورد نظر بارها در عملیات های نظامی و مقالات تحقیقاتی مورد بررسی قرار گرفته اند. ترکیبات هیپنوتیک یا خواب آور جهت سرعت بخشیدن به ریتم شبانه روزی برای وقتی که واحد های نظامی از چندین منطقه عملیاتی مختلف عبور می کنند یا در زمانی که عملیات از روز به شب تغییر می کند می توانند مفید باشند. بسیاری از داروهایی که دارای خواص خواب آور می باشند باعث اثرات ضد اضطرابی قوی نیز هستند که چنین ویژگی هایی می تواند در میدان جنگ یا در سایر عملیات های شدید مفید باشند. با این حال، اثرات خواب آوری و آرام بخشی این ترکیبات بر عملکرد ذهنی قابل بحث است. ترکیباتی از این گروه که تاکنون در حوزه نظامی مورد استفاده قرار گرفته اند شامل باربیتورات ها، بنزودیازپین ها، زولپیدم، ملاتونین و بسپیرون می باشند که در این مطالعه به بررسی آنها پرداخته شد.

باربیتورات ها محلول در چربی هستند و به سرعت و به طور کامل در معده جذب می شوند، بنابراین معمولا بصورت خوراکی تجویز می شوند. این داروها نیز از زمان جنگ جهانی دوم به عنوان آرام بخش و خواب آور مورد استفاده قرار گرفتند. یکی از باربیتورات ها که اثر طولانی مدتی دارد فنوباریتال می باشد که توسط بافت چربی و عضله جذب می شود. در یک مطالعه فنوباریتال بر روی خلبانانی که تا دیر وقت پرواز داشتند و بلافاصله ۸ ساعت دیگر نیز پرواز داشتند مورد بررسی قرار گرفته و برای هر یک از آن ها ۲۰۰ میلی گرم دارو تجویز شده که باعث اثر آرام بخشی روی نظامیان شده است (۴۱). در مطالعه دیگری محققان اثرات داروی سکوباریتال را با هدف بررسی اثر آرام بخشی بر عملکرد ۴۸ خلبان در یک ماموریت شبیه سازی هواپیمایی که اواخر بعد از ظهر باید فرود می آمد و ۸ ساعت بعد برای یک پرواز صبح زود باید بیدار می شدند بررسی کردند. نتایج این تحقیق نشان داده که دوز ۲۰۰ میلی گرم از این دارو نه تنها باعث کاهش عملکرد در شروع ماموریت شده بلکه در طول شبیه سازی ۱۲ ساعته نیز باعث کاهش عملکرد شده است (۴۲). همچنین بررسی ۲۳ مطالعه انجام شده روی اثرات باربیتورات ها نشان داده که مصرف این خانواده از داروها به میزان ۲۹/۹ درصد در عملکرد افراد ایجاد اختلالات مختلف کرده اند. بیشتر اثرات ناشی از باربیتورات در افراد عبارت بوده اند از اختلال در قدرت ردیابی، تمرکز بصری و مرتب سازی، دیگر وظایفی که کمتر مورد تاثیر قرار گرفته اند شامل مهارت های دستی، ریاضی و زمان واکنش در انتخاب بوده اند (۴۳). بر اساس

مودافینیل سطح هیستامین هیپوتالاموس را نیز افزایش می دهد (۳۴)، همچنین برخی از محققان مکانیسم مودافینیل را به عنوان عامل بیداری شبیه به محرک آمفتامین معرفی کرده اند (۳۵). در یک مطالعه انجام شده توسط یک آزمایشگاه نظامی در کانادا، ۴۱ نفر از افراد نظامی (دارای فعالیت شناختی مداوم و محروم از خواب در مدت ۶۴ ساعت) که به طور جداگانه به هر یک ۳۰۰ میلی گرم مودافینیل، ۲۰ میلی گرم دکستروآمفتامین یا یک دارونما در سه نوبت جداگانه تجویز شده بود مورد بررسی قرار گرفتند. نتایج نشان دادند که هر دو داروی مودافینیل و آمفتامین باعث بهبود عملکرد شناختی و بهبود وضعیت خلق و خوی در مقایسه با دارونما شده اند اما مودافینیل عوارض جانبی کمتری از خود نشان داده است. محققان به این نتیجه رسیده اند که مودافینیل یک جایگزین خوب برای آمفتامین ها برای بهبود خلق و خوی شناختی و بهبود عملکرد هنگام محروم شدن از خواب در طول فعالیت های پایدار است (۳۶). در یکی از بررسی های انجام شده در سال ۱۹۹۹ در آمریکا اثر مودافینیل بر روی شش خلبان هلی کوپتر مطالعه شد و با ایجاد شرایط شبیه سازی شده پرواز، اثرات شناختی، روانی، خلق و خوی رفتاری و تاثیرات آن بر روی فعالیت های سیستم عصبی مرکزی با توجه به محرومیت خواب این خلبانان مورد بررسی قرار گرفت (۳۸). در این پژوهش خلبانان در دو دوره جداگانه ۴۰ ساعته به طور مداوم بیدار ماندند و اصلا نخوابیدند، در یکی از دوره ها به آنها سه دوره مودافینیل با دوز ۲۰۰ میلی گرم داده شد و در دوره دیگر برای آنها دارونما تجویز گردید. نتایج این پژوهش نشان می دهد مودافینیل تاثیر قابل توجهی بر اثرات ناشی از محرومیت از خواب ۴ تن از خلبانان بر روی مانور های پروازشان گذاشته است. همچنین در این بررسی نحوه عملکرد خلبانان در حرکت مستقیم و یا حرکت در سطوح مختلف، نحوه فرود، سرعت استاندارد در گردش به چپ، حرکت نزولی در حرکت به چپ و حفظ تعادل در حرکت در سطوح پایین مورد بررسی قرار گرفته که نتایج بدست آمده نشان می دهد نحوه عملکرد خلبانان زمانی که از دارونما استفاده کرده بودند بسیار ضعیف تر و با عدم تمرکز همراه بوده است. از طرف دیگر نتایج نشان داده اند مودافینیل باعث کاهش مقدار امواج آهسته در فعالیت نوار مغز (EEG) و کاهش مشکلات رفتاری و هوشیاری می شود. اما زمانی که از دارونما استفاده شد کاهش در عملکرد (آهسته شدن زمان پاسخگویی، افزایش خطا در پاسخ و افزایش خطا در ردیابی) به طور قابل توجهی افزایش یافته است. Caldwell و همکارانش نیز تاثیرات مودافینیل را در مطالعات مختلفی مورد بررسی قرار داده اند. یکی از این مطالعات بر روی خلبان هلیکوپتر در یک شبیه سازی پرواز انجام شد که نتایج نشان دادند استفاده از مودافینیل مداخله مناسبی برای بی خوابی است (۳۹). همچنین این محققان مطالعه دیگری که بر روی خلبانان جنگنده F-117 با ۳۷ ساعت محرومیت از خواب انجام دادند که نتایج حاکی از تاثیرات مثبت مصرف مودافینیل بر عملکرد شبیه

ارتش ایالات متحده، عملکرد انسان در حداقل ۳۸ ساعت بیداری مداوم را مورد آزمایش قرار داده است. در این رابطه که آیا چرت زدن‌های کوتاه مدت حاصل از مصرف زولپیدم در شرایط جنگی می‌تواند مفید باشد یا خیر، نتایج متناقضی بدست آمده است. محققان فرانسوی دریافتند که این دارو برای بهبود کیفیت خواب در فشار هوای کم موجود در ارتفاعات بالا (۴۰۰۰ متر) مفید است و این در حالی است که استفاده از آن هیچ مشکل تنفسی ایجاد نمی‌کند. یافته اخیر نه تنها به کوهنوردان بلکه به هوانوردان و فضانوردان نیز مربوط می‌شود. بسیاری از داروهای بی‌خوابی یک اثر بازگشتی ایجاد می‌کنند به این معنی که پس از توقف در مصرف این داروها، بدتر از همیشه، بی‌خوابی مجدد ایجاد می‌شود. با وجود این، تأثیر مذکور با زولپیدم بندرت مشاهده شده است (۴۵).

مالاتونین ترکیب دیگری است که می‌تواند جایگزینی برای داروهای افزایش خواب و بهبود عملکرد باشد. ملاتونین در انسان توسط غده پینه‌ال که عمدتاً شب‌ها فعالیت دارد ترشح می‌شود. ملاتونین فوق‌العاده قوی و نیمه عمر کوتاهی دارد. این هورمون خواص القاء خواب را حتی زمانی که در دوزهای ۰/۱ میلی‌گرم تجویز می‌شود خواهد داشت و سطح آن در پلاسما به میزان بیشتری نسبت به پلاسمای شبانه انسان خواهد رسید (۴۶). یک مطالعه در ارتش آمریکا نشان داده که ۱۰ میلی‌گرم ملاتونین هر روز قبل از خواب می‌تواند هوشیاری و کیفیت خواب را افزایش دهد (۴۷). همچنین مطالعات مختلف نشان داده‌اند بر خلاف بنزودیازپین‌ها، ملاتونین حافظه را تخریب نکرده و اثرات سوء کمتری بر عملکرد شناختی دارد و در دوزهای بالا خواب را بسیار افزایش می‌دهد (۴۸، ۴۹).

بوسپیرون از دیگر داروهایی است که برای درمان اختلالات مختلف روانپزشکی، به ویژه اختلال اضطراب عمومی استفاده شده و دارای اثرات آرامش بخشی و خواب‌آوری قوی می‌باشد. این دارو از نظر ترکیب شیمیایی و دارویی با بنزودیازپین‌ها، باربیتورات‌ها و سایر آرام بخش‌ها متفاوت می‌باشد. بوسپیرون یک ترکیب محلول در آب بوده که به سرعت در بدن جذب و متابولیزه می‌شود و نیمه عمر حذف آن ۲ تا ۳ ساعت می‌باشد. از طرف دیگر مطالعات متعدد نشان داده است که بوسپیرون، بسیاری از اثرات نامطلوب بنزودیازپین‌ها را ندارند (۵۰). اما این دارو شروع بسیار کندی داشته و نیاز به چندین هفته تجویز دارد تا فعالیت‌های درمانی آن در بدن به حداکثر برسد. در سال ۱۹۸۵ جونز پیشنهاد کرد که این دارو ممکن است در میدان جنگ به دلیل ویژگی‌های ضد اضطرابی و عدم اثرات جانبی نامطلوب بر عملکرد شناختی مفید باشد (۹). فراوانی تلفات از استرس جنگ در عملیات‌های شدید ارتش نشان می‌دهد که یک ترکیب با چنین خواصی می‌تواند برای سربازان سودمند باشد. با این حال، سطح مطلوب اضطراب در میدان جنگ مورد بحث است، بطوریکه سطح اضطراب بسیار پایین در مواجهه با خطر مطلوب نبوده و می‌تواند مرگبار باشد (۵۱).

نتایج مطالعات فوق به نظر می‌رسد دلیل کمی برای استفاده از باربیتورات‌ها به عنوان تقویت کننده‌های خواب در عملیات نظامی وجود داشته باشد و این مسئله باعث شده ترکیبات خواب‌آور دیگر مانند بنزودیازپین‌ها جایگزین باربیتورات‌ها شوند.

بنزودیازپین‌ها محلول در چربی بوده و متابولیت آنها در بدن اثرات بالینی طولانی مدت دارد. بنابراین در انتخاب یک نوع خاص از بنزودیازپین‌ها پزشک باید سرعت و مدت زمان کلی فعالیت را بررسی کند. بنزودیازپین‌ها به طور گسترده مصارف ضد اضطرابی، آرام بخشی و خواص خواب‌آلودگی ندارند. یکی از بنزودیازپین‌ها تریازولام می‌باشد که به طور قابل توجهی مداوم و طول مدت خواب را افزایش می‌دهد. در یک مطالعه در حوزه نظامی یک دوز ۰/۰۵ میلی‌گرمی برای ۶۸ سرباز حاضر در یک پرواز تجویز و پس از ۸ ساعت عملکرد سربازان بررسی شده است. تست‌های رفتاری انجام شد نشان می‌دهد این دارو مدت زمان و تداوم خواب نظامیان را بهبود داده است. با این حال اختلالات معنی داری نیز در عملکرد حافظه مشاهده شده است. بنابراین این دوز از تریازولام برای سربازان مناسب نبوده و بلافاصله بعد از ورود به بدن باعث اختلالات تمرکزی می‌شود. در یک آزمایش دیگر اثرات تریازولام و فلورازپام بر خواب‌آلودگی، عملکرد عینی و خلق و خوی سربازان بررسی شده است. در این مطالعه برای هر یک از سربازان ۰/۵ میلی‌گرم تریازولام و ۳۰ میلی‌گرم فلورازپام تجویز شد (۴۴). افرادی که تریازولام دریافت کرده بودند به سختی از خواب بیدار شده ولی قادر به برگشت به حالت خواب و خوابیدن سریع می‌باشند و افرادی که فلورازپام را دریافت کردند دچار نقص در هوشیاری شده‌اند.

زولپیدم یک ترکیب غیر بنزودیازپینی است که همانند ترکیبات بنزودیازپینی به گیرنده‌های GABA متصل شده و اثرات آن نیز شبیه ترکیبات بنزودیازپینی می‌باشد. از عوارض جانبی آن می‌توان به آرام بخش بودن در طول روز، اختلالات شناختی و ادراکی به ویژه فراموشی جلورونده را نام برد. استفاده طولانی مدت از آن نیز باعث وابستگی و برگشت بی‌خوابی می‌باشد. همچنین استفاده طولانی مدت از این ترکیب می‌تواند باعث ایجاد اعتیاد فیزیکی و بی‌خوابی شود. این دارو با سرعت عمل می‌کند و فردی که تحت تأثیر آن قرار دارد ممکن است در میانه انجام کاری چرت بزند. آنها همچنین باید این دارو را زمانی مصرف کنند که برای خوابیدن حاضر شده باشند. پژوهشگرانی در ارتش فرانسه که این آزمایش را اجرا کردند به این نتیجه رسیدند که این دارو برای مأموریت‌های نظامی مناسب است. این دارو همچنین برای مصرف خدمه پرواز مورد تأیید نیروی هوایی ایالات متحده قرار گرفته و از این دارو برای مقابله با هوایما زدگی استفاده می‌کنند. استفاده از آن برای مسافران این امکان را فراهم می‌کند که در زمان عبور از تعداد زیادی از مناطق زمانی، تغییرات حاصل در چرخه خواب و بیداری خود را بطور مؤثری جبران کنند. یکی دیگر از آزمایش‌های

اجزاء مواد غذایی به عنوان محرک و آرام بخش

ارتباط بین تغذیه و رفتار یک منطقه از موضوعات نسبتاً جدید مورد مطالعه است. اگر چه بسیاری از باورهای مردمی و اغلب بی اساس در مورد اثرات رفتاری از مواد غذایی وجود دارد اما تحقیقات اخیر نشان داده اند که روابط بین تغذیه و رفتار پیچیده است و برخی مواد غذایی اثرات حادی بر رفتار یا عملکرد انسان خواهند گذاشت. ایجاد پیامدهای پیش‌بینی نشده در اثر تغییر رژیم غذایی، مانند عوارض جانبی که در اثر قطع مصرف کافئین در افرادی که با دوز بالا مصرف می کنند از جمله این موارد می باشد (۵۲، ۵۳). سال های زیادی اعتقاد بر این بود که سد خونی-مغزی از سیستم عصاب مرکزی در برابر بسیاری از اثرات بیولوژیکی مانند تغییرات مواد غذایی یا متابولیت آنها پس از مصرف غذا محافظت می کند. اما این اعتقاد صحیح نبود و سد خونی-مغزی بطور انتخابی نفوذپذیر بوده و به طیف گسترده ای از مواد زیستی بخصوص ترکیبات محلول در چربی اجازه عبور و ورود به مغز را خواهد داد (۵۴). البته چنین سیستمی توانایی انتقال برخی ترکیبات غیر محلول در چربی مانند آمینو اسیدها (تریپتوفان، تیروزین، فنیل آلانین و غیره) به مغز را از طریق مکانیسم انتقال کولین نیز دارد (۵۲). بنابراین انتقال ترکیبات مواد غذایی به مغز می تواند باعث تاثیر در رفتار و عملکرد شناختی افراد شود (۵۵). از این رو در این بخش به بررسی سه ترکیب غذایی تریپتوفان، تیروزین و کافئین که اثرات آرام بخشی و محرکی آنها به اثبات رسیده است پرداخته خواهد شد.

اسید آمینه تریپتوفان یکی از پیش سازهای انتقال دهنده عصبی است که به روشنی بر روی رفتار تاثیر گذاشته و اثراتی مشابه داروهای آرامبخش را داراست. تریپتوفان تقریباً در تمام مواد غذایی حاوی پروتئین وجود دارد و پیش ساز ناقل عصبی سروتونین است. اعتقاد بر این است که سروتونین دارای عملکردهای مختلفی در مغز است که از آن جمله می توان به نقش آن در تنظیم وضعیت خلق و خو، هوشیاری و افسردگی و اضطراب اشاره کرد (۵۶، ۵۵). همچنین نورون های حاوی سروتونین در CNS در تنظیم حساسیت به درد و هضم غذا مشارکت دارند (۵۷). تاکنون تریپتوفان به عنوان یک ترکیب خواب آور در ایالات متحده مورد تأیید قرار نگرفته اما مطالعات نشان داده اند که استفاده آن به صورت خالص و کافی می تواند اثر خواب آوری و آرامش بخشی در افراد شود (۵۸). با این حال به نظر نمی رسد که اثر خواب آوری تریپتوفان بلافاصله بعد از مصرف قابل مشاهده باشد. همچنین به نظر نمی رسد که تریپتوفان توانایی بیشتری از داروهای خواب آور داشته باشد اما می تواند به عنوان کمک خواب در سناریوهای عملیاتی مورد استفاده قرار گیرد (به عنوان مثال زمانی که سربازان از وفور پرواز رنج می برند). مطالعه ای در نیرو دریایی ایالات متحده نشان داده که تجویز تریپتوفان پس از اعزام هوایی سربازان از کالیفرنیا به اوکیناوا ژاپن باعث تسریع ریتم های روزانه شده است (۱۸).

کافئین یکی از انواع متیل گزانتین ها است که اغلب از طریق قهوه، کولا، کاکائو و چای مصرف می شود. این ماده به عنوان عمومی ترین ترکیب سایکواکتیو جهان شناخته شده است، زیرا محرک سیستم اعصاب مرکزی، عضلات قلب و سیستم تنفسی بوده و تقریباً ۹۰ درصد انسان ها به طور روزانه از آن استفاده می کنند. به طور کلی کافئین به عنوان یک محرک ملایم شناخته شده است. این ماده در کل جهان به راحتی در دسترس همگان می باشد. کافئین بعد اینکه از راه دهان بلعیده می شود غالباً ۹۹٪ از آن از طریق دستگاه گوارش جذب شده و وارد جریان خون می شود، بیشترین جذب کافئین از نوشیدنی یا غذاها در ۳۰ تا ۶۰ دقیقه بعد از مصرف می باشد در حالی که میزان جذب کافئین در کپسول های حاوی کافئین بین ۸۵-۱۲۰ دقیقه می باشد (۵۹). کافئین به طور گسترده در تمام بدن منتشر شده و از تمام غشاءهای بیولوژیک شامل سد خونی - مغزی و سد جفت عبور می کند. دوزهای پایین کافئین (۶۰mg) بر روی عملکردهای شناختی مربوط به هوشیاری و خلق و خو تاثیر می گذارد. کافئین با دوز ۱۵۰-۲۵۰ میلی گرم سبب ایجاد احساس خوب و هوشیاری در فرد شده و عملکرد حرکتی را بهبود می بخشد. قابل توجه ترین اثرات کافئین در قسمت دستگاه عصبی مرکزی است. کافئین عملکرد خود را از طریق بلوکه کردن گیرنده آدنوزین در مغز و سایر ارگان ها انجام می دهد که این مهم ترین مکانیسم عملکرد آن است. این توانایی کافئین در غلظت های پایین آن (بعد از مصرف یک فنجان قهوه) قابل مشاهده است. مکانیسم های دیگر عملکرد کافئین مانند مهار فسفودی استرازها و به حرکت درآوردن کلسیم داخل سلولی، نیازمند غلظت های بالاتر کافئین هستند که بعید است با مصرف معمول منابع حاوی کافئین به این میزان رسید. کافئین به طور گسترده بر روی وضعیت روانی تاثیرگذار می باشد و در بازگرداندن سطوح پایین بیداری و برای مقابله با کاهش در عملکرد کار ناشی از خواب آلودگی موثر می باشد، با این حال نتایج نشان می دهد که با مصرف کافئین فرد می تواند احساس خواب آلودگی در طول روز را نیز داشته باشد. اثر کافئین برای بازگرداندن عملکرد ذهنی به حداقل شرایط حد مطلوب به نظر می رسد تا حدی جنبه تلقینی دارد، و مصرف کافئین تنها باعث بیداری می شود ولی بر روی سطح هوشیاری و افزایش تمرکز تاثیر چندانی ندارد. البته هیچ ادعایی مبنی بر انکار خواص کافئین نمی باشد و به هر حال کافئین به عنوان ماده ای برای تنظیم وضعیت روانی و اثرات آن بر بهبود خواب می تواند مورد توجه قرار گیرد (۶۰). تاکنون مطالعات متعددی از استفاده کافئین بر روی سربازان در عملیات نظامی انجام شده است. در یکی از مطالعات موسسه تحقیقات ارتش ایالات متحده دوزهای ۱۵۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم در هر ۷۰ کیلوگرم وزن بدن را بر روی داوطلبانی که ۴۹ ساعت نخوابیده بودند تجویز و مجموعه ای از آزمایشات رفتاری را بر روی آنها انجام داد (۶۱). نتایج نشان داد که کافئین در دوزهای مختلف به طور قابل توجهی

به سرما و هیپوکسی را کاهش داده است (۶۸). مطالعه دیگری که در آزمایشگاه تحقیقات پزشکی دریایی ایالات متحده نشان داده که تیروزین یادگیری و حافظه را در داوطلبانی که در معرض سرما قرار داشتند بهبود بخشیده است. در مطالعه دیگری نیز اثرات مثبت مصرف خوراکی تیروزین بر حافظه کوتاه مدت (با دوز ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن) بطور قابل ملاحظه‌ای مشاهده گردیده است (۶۹). مصرف تیروزین در خلبانانی که یک شبانه روز پرواز سخت داشتند با دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن نیز نشان دهنده افزایش عملکرد آنها بوده است (۷۰). ترکیبات غذایی مانند تیروزین در مقایسه با داروهایی که عملکرد مشابه دارند مزایایی متعددی دارد اما اثرات آن‌ها کمتر از داروهای با مکانیسم مشابه می‌باشد. به عنوان مثال در یک مطالعه که بر روی داوطلبان محروم از خواب انجام شد، مشخص گردید که تیروزین در مقایسه با دارونما عملکرد شناختی را افزایش می‌دهد، اما این میزان افزایش به اندازه کافئین یا آمفتامین نمی‌باشد (۷۱).

نتیجه‌گیری

عملکرد نیروی انسانی در شرایط حساس عملیاتی از جمله عوامل تاثیر گذار بر نتیجه نبرد است که اهمیت این مسئله باعث شده ارتش‌های جهان با بکارگیری روش‌های مختلف در جهت تحقق این مهم گام بردارند. استفاده از ترکیبات دارویی یا غذایی افزایش دهنده عملکرد برای سربازان در شرایط جنگی یا عملیات‌های حساس از جمله استراتژی‌هایی است که نیروهای نظامی برای حفظ برتری خود از آن بهره می‌برند. ترکیبات محرک و آرامش بخش از مهمترین ترکیباتی هستند که تاکنون در شرایط عملیاتی و همچنین شبیه‌سازی‌های عملیاتی برای افزایش عملکرد سربازان مورد استفاده قرار گرفته‌اند. مطالعات انجام شده بر روی محرک‌ها در حوزه نظامی به بررسی قابلیت‌های این داروها جهت به تعویق انداختن خواب، رفع خواب‌آلودگی، رفع خستگی، افزایش سطح هوشیاری، افزایش تمرکز، بهبود عملکرد افراد محروم از خواب، بهبود تیرواندازی، بهبود زمان واکنش و استدلال منطقی در افراد پرداخته‌اند. از طرف دیگر مطالعات انجام شده بر روی آرامش بخش‌ها در حوزه نظامی به بررسی قابلیت‌های این داروها جهت ایجاد خواب در زمان موردنظر، سرعت بخشیدن به ریتم‌های شبانه‌روزی، اثرآرامش بخشی و رفع اضطراب در شرایط عملیاتی شدید، افزایش هوشیاری و کیفیت خواب، جلوگیری از هواپیمازدگی و بهبود خلق و خوی افراد پرداخته‌اند. مطالعات نشان داده‌اند از مهمترین عوامل تاثیر گذار بر نحوه عملکرد این داروها میزان دوز مصرفی برای هر دارو است که باید ابتدا در یک شرایط شبیه‌سازی شده میزان تاثیر آن و عوارض احتمالی شناسایی شده و سپس در شرایط عملیاتی تجویز گردد. از طرف دیگر برخی عوارض دارویی از جمله محدودیت‌های استفاده ترکیبات افزایش دهنده عملکرد

باعث کاهش خواب و بهبود چند جانبه عملکرد شناختی، از جمله زمان واکنش و استدلال منطقی خواهد شد. مطالعه دیگری که بر روی کارآموزان نیروی دریایی ارتش انجام شد که در آن کارآموزان در معرض استرس شدید محیطی، جسمی و روحی قرار گرفتند و به مدت ۳ روز از خواب محروم شدند. در این مطالعه، کافئین در دوزهای ۲۰۰ و ۳۰۰ میلی گرم اثر مثبتی بر روی هوشیاری و عملکرد شناختی داشته است. همچنین کافئین برخی از جنبه‌های تیرواندازی را در این مطالعه بهبود داده است (۶۲). گزارشی در سال ۱۹۹۴ توسط کمیته تحقیقات تغذیه نظامی آمریکا منتشر شد که نشان می‌داد لیبرمن و همکاران ۳ مطالعه مشابه بر روی نیروهای دریایی SEAL انجام داده‌اند و دوز ۲۰۰ میلی گرم از کافئین بهینه‌ترین میزان مصرف کافئین می‌باشد. کمیته تحقیقات تغذیه نظامی توصیه کرده که حداقل دوز کافئین ۱۰۰ میلی گرم و حداکثر دوز آن باید ۶۰۰ میلی گرم باشد (۶۳). یک سری مطالعات دیگر نیز با استفاده از آدامس‌های حاوی کافئین انجام شد تا مشخص شود آیا ویژگی‌های مختلف داوطلبان محروم از خواب ارتقاء پیدا می‌کند یا خیر (۶۲، ۶۴). بر اساس نتایج کافئین فرموله شده در آدامس باعث کمک به سرعت ورود کافئین به گردش خون شده و همچنین این مطالعات به وضوح نشان داده که کافئین در دوزهای متوسط باعث بهبود عملکرد فیزیکی و شناختی می‌شود. این آدامس برای بهبود عملکرد شناختی در ماموریت‌های شبیه‌سازی شده مورد آزمایش قرار گرفته و همچنین به طور عملیاتی توسط خلبانان جنگنده‌های U-2 نیروی هوایی آمریکا بصورت یک غذای مخصوص استفاده می‌شود. یک بسته آن شامل ۵ عدد آدامس است که هر یک حاوی ۲۰۰ میلی‌گرم کافئین بوده و این محصول در دسترس نظامیان ارتش ایالات متحده قرار دارد (۶۵).

اسید آمینه تیروزین

پیش ساز کاتکول آمین‌ها است که می‌تواند از بسیاری از تغییرات شناختی ناشی از استرس شدید حاد جلوگیری کند. مطالعات نشان داده‌اند که سنتز و آزاد شدن کاتکول آمین‌های مرکزی، به ویژه نوراپینفرین، هنگامی که حیوانات آزمایشگاهی تحت تنش‌های مختلف قرار می‌گیرند، افزایش می‌یابند. همچنین تیروزین بعضی از اثرات نامطلوب شناختی ناشی از استرس حاد را کاهش می‌دهد (۶۶). تاکنون چندین مطالعه بر روی سربازان و ملوانان نیروی دریایی و همچنین خلبانان ارتش ایالات متحده انجام شده تا مشخص شود که آیا تیروزین ممکن است برخی از پیامدهای رفتاری ناشی از قرار گرفتن در معرض استرس شدید را کاهش دهد؟ بر اساس نتایج تیروزین اثرات مفیدی در شرایط مختلف محیطی نامطلوب، از جمله سرما، هیپوکسی (کمبود اکسیژن در بافت‌های بدن) و استرس روانشناختی از خود نشان داده است (۶۷). به عنوان مثال در مطالعه‌ای که در موسسه تحقیقات ارتش ایالات متحده انجام شد، دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم وزن بدن از تیروزین، در هوای سرد و ارتفاع بالا به طور قابل توجهی بهبود عملکرد شناختی را بدنبال داشته و علائم مربوط

داروهای محرک ها و آرامش بخش مداخله مناسبی برای افزایش عملکرد نیروهای نظامی بوده و با در نظر گرفتن محدودیت ها و ملاحظات اخلاقی می توان مبادرت به تجویز آنها برای نیروهای نظامی در شرایط عملیاتی کرد.

تضاد منافع: بدینوسیله نویسندگان تصریح می نمایند که هیچ گونه تضاد منافی درخصوص پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

- Pesta DH, Angadi SS, Burtscher M, Roberts CK. The effects of caffeine, nicotine, ethanol, and tetrahydrocannabinol on exercise performance. *Nutrition & metabolism*. 2013;10(1):71.
- Liddle DG, Connor DJ. Nutritional supplements and ergogenic AIDS. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2013;40(2):487-505.
- Gary I. Wadler MDHB. *Drugs and the Athlete*. 1989.
- Lippi G, Guidi G. Doping and sports. *Minerva medica*. 1999;90(9):345-57.
- Baron DA, Reardon CL, Baron SH. *Clinical sports psychiatry: an international perspective*: John Wiley & Sons; 2013.
- Franke WW, Berendonk B. Hormonal doping and androgenization of athletes: a secret program of the German Democratic Republic government. *Clinical chemistry*. 1997;43(7):1262-79.
- Martin DM, Baron DA, Gold MS. A review of performance-enhancing drugs in professional sports and their spread to amateur athletics, adolescents, and other at-risk populations. *Journal of Addictive Diseases*. 2006;25(S1):5-15.
- Ungerleider S. *Faust's gold: Inside the East German doping machine*: Macmillan; 2001.
- Jones FD. *Sanctioned use of drugs in combat*. *Psychiatry: Springer*; 1985. p. 489-94.
- Rasmussen N. Medical science and the military: the Allies' use of amphetamine during World War II. *Journal of Interdisciplinary History*. 2011;42(2):205-33.
- Emonson DL, Vanderbeek RD. The use of amphetamines in US Air Force tactical operations during Desert Shield and Storm. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1995.
- Shanker T DM. Bombing error puts a spotlight on pilots' pills. *New York Times*. January 19 2003.
- <https://modapharma.com/article/soldiers.html>.
- Henley J. Captagon: the amphetamine fuelling Syria's civil war. *The Guardian*. (13 January 2014), Retrieved 31 December 2015.
- Todd BM, Dugald. Syria fighters may be fueled by amphetamines. *CNN*. 21 November 2015.
- Wood S, Sage JR, Shuman T, Anagnostaras SG. Psychostimulants and cognition: a continuum of behavioral and cognitive activation. *Pharmacological reviews*. 2014;66(1):193-221.
- Faraone SV, Buitelaar J. Comparing the efficacy of stimulants for ADHD in children and adolescents using meta-analysis. *European child & adolescent psychiatry*. 2010;19(4):353-64.
- Friedl K, Santee WR. *Military quantitative physiology: problems and concepts in military operational medicine*: Government Printing Office; 2012.
- Rebec GV. *Cocaine and Amphetamines*. eLS. 2012.
- Schep LJ, Slaughter RJ, Beasley DMG. *The clinical toxicology of metamfetamine*. *Clinical Toxicology*. 2010;48(7):675-94.
- Newhouse PA, Belenky G, Thomas M, Thorne D, Sing HC, Fertig J. The effects of d-amphetamine on arousal, cognition, and mood after prolonged total sleep deprivation. *Neuropsychopharmacology*. 1989.
- Newhouse PA, Penetar DM, Fertig JB, Thorne DR, Sing HC, Thomas ML, et al. Stimulant drug effects on performance and behavior after prolonged sleep deprivation: A comparison of amphetamine, nicotine, and deprenyl. *Military Psychology*. 1992;4(4):207.
- Penetar D, Sing H, Thorne D, Thomas M, Fertig J, Schelling A, et al. Amphetamine effects on recovery sleep following total sleep deprivation. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 1991;6(4):319-23.
- Caldwell JA, Caldwell JL, Darlington KK. Utility of dextroamphetamine for attenuating the impact of sleep deprivation in pilots. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2003;74(11):1125-34.
- Abadi AH, Khaledi A, Bahador A, Mahdavi M, Esmaeili D. Expression, purification and characterization of the mixed total-OMP-CagA from *Brucella abortus* and *Helicobacter pylori* as vaccine Candidate. *J Pure Appl Microbiol*. 2016;10(3):2461-6.
- Modafinil and Management of Aircrew Fatigue. *Washington, DC*: . December 2, 2003. .
- Kimko HC, Cross JT, Abernethy DR. Pharmacokinetics and clinical effectiveness of methylphenidate. *Clinical pharmacokinetics*. 1999; 37(6):457-70.
- Fry JM. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology*. 1998;50(2 Suppl 1):S43-S8.

29. Oken BS, Kishiyama SS, Salinsky MC. Pharmacologically induced changes in arousal: effects on behavioral and electrophysiologic measures of alertness and attention. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*. 1995;95(5):359-71.
30. Babkoff H, Kelly TL, Matteson LT, Gomez SA, Lopez A, Hauser S, et al. Pemoline and methylphenidate: Interaction with mood, sleepiness, and cognitive performance during 64 hours of sleep deprivation. *Military psychology*. 1992;4(4):235.
31. Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *Journal of clinical Psychiatry*. 2006;67(4):554-66.
32. Kallweit U, Bassetti CL. Pharmacological management of narcolepsy with and without cataplexy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2017;18(8):809-17.
33. Ishizuka T, Murakami M, Yamatodani A. Involvement of central histaminergic systems in modafinil-induced but not methylphenidate-induced increases in locomotor activity in rats. *European journal of pharmacology*. 2008;578(2):209-15.
34. Gerrard P, Malcolm R. Mechanisms of modafinil: a review of current research. *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2007;3(3):349.
35. Engber TM, Koury EJ, Dennis SA, Miller MS, Contreras PC, Bhat RV. Differential patterns of regional c-Fos induction in the rat brain by amphetamine and the novel wakefulness-promoting agent modafinil. *Neuroscience letters*. 1998;241(2-3):95-8.
36. Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, McCann C, Baranski J, Taylor M, et al. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. *Journal of sleep research*. 1995;4(4):212-28.
37. Baranski JV, Cian C, Esquivié D, Pigeau RA, Raphael C. Modafinil during 64 hr of sleep deprivation: Dose-related effects on fatigue, alertness, and cognitive performance. *Military Psychology*. 1998;10(3):173.
38. Caidwell Jr JA, Smythe III NK, Caidwell J, Hall KK, Norman DN. The effects of modafinil on aviator performance during 40 hours of continuous wakefulness: a UH-60 helicopter simulator study. *Army Aeromedical Research Unit Fort Rucker AL*, 1999.
39. Caldwell JA, Caldwell JL, Smyth NK, Hall KK. A double-blind, placebo-controlled investigation of the efficacy of modafinil for sustaining the alertness and performance of aviators: a helicopter simulator study. *Psychopharmacology*. 2000;150(3):272-82.
40. Caldwell JA, Caldwell JL, Smith JK, Brown DL. Modafinil's effects on simulator performance and mood in pilots during 37 h without sleep. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2004;75(9):777-84.
41. Nowell PD, Mazumdar S, Buysse DJ, Dew MA, Reynolds CF, Kupfer DJ. Benzodiazepines and zolpidem for chronic insomnia: a meta-analysis of treatment efficacy. *Jama*. 1997;278(24):2170-7.
42. McKenzie RE, Elliott LL. Effects of secobarbital and d-amphetamine on performance during a simulated air mission. *Aerospace medicine*. 1965;36:774-9.
43. Johnson LC, Chernik DA. Sedative-hypnotics and human performance. *Psychopharmacology*. 1982;76(2):101-13.
44. Seidel WF, Roth T, Roehrs T, Zorick F, Dement WC. Treatment of a 12-hour shift of sleep schedule with benzodiazepines. *Science*. 1984;224(4654):1262-4.
45. Miller RL. *The encyclopedia of addictive drugs*: Greenwood Publishing Group; 2002.
46. Dollins AB, Zhdanova IV, Wurtman RJ, Lynch HJ, Deng MH. Effect of inducing nocturnal serum melatonin concentrations in daytime on sleep, mood, body temperature, and performance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1994;91(5):1824-8.
47. Comperatore CA, Lieberman H, Kirby A, Adams B, Crowley J. Melatonin efficacy in aviation missions requiring rapid deployment and night operations. *Aviation, space, and environmental medicine*. 1996;67(6):520-4.
48. Lieberman HR, Waldhauser F, Garfield G, Lynch HJ, Wurtman RJ. Effects of melatonin on human mood and performance. *Brain research*. 1984;323(2):201-7.
49. Paul MA, Gray G, Kenny G, Pigeau RA. Impact of melatonin, zaleplon, zopiclone, and temazepam on psychomotor performance. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2003;74(12):1263-70.
50. Moskowitz H, Smiley A. Effects of chronically administered buspirone and diazepam on driving-related skills performance. *The Journal of clinical psychiatry*. 1982.
51. Flora DB. *Battlefield Stress: Causes, Cures and Countermeasures*. Army Command and General Staff Coll Fort Leavenworth Ks, 1985.
52. Goldstein A, Kaizer S. Psychotropic effects of caffeine in man .III. A questionnaire survey of coffee drinking and its effects in a group of housewives. *Clinical pharmacology & therapeutics*. 1969;10(4):477-88.
53. Silverman K, Evans SM, Strain EC, Griffiths RR. Withdrawal syndrome after the double-blind cessation of caffeine consumption. *New England Journal of Medicine*. 1992;327(16):1109-14.
54. Lieberman HR. Cognitive effects of various food constituents. *Handbook of the psychophysiology of human eating*. 1989:251-70.
55. Strasser B, Gostner JM, Fuchs D. Mood, food , and cognition: role of tryptophan and serotonin. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2016;19(1):55-61.
56. Nautiyal KM, Tritschler L, Ahmari SE, David DJ, Gardier AM, Hen R. A lack of serotonin 1B Autoreceptors results in decreased anxiety and depression-related behaviors. *Neuropsychopharmacology*. 2016;41(12):2941-50.

57. Wang X, Li W-G, Yu Y, Xiao X, Cheng J, Zeng W-Z, et al. Serotonin facilitates peripheral pain sensitivity in a manner that depends on the nonproton ligand sensing domain of ASIC3 channel. *Journal of Neuroscience*. 2013;33(10):4265-79.
58. Kokturk O, Kanbay A. Tryptophan Metabolism and Sleep. *Tryptophan Metabolism: Implications for Biological Processes, Health and Disease*: Springer; 2015. p. 239-52.
59. Kamimori GH, Karyekar CS, Otterstetter R, Cox DS, Balkin TJ, Belenky GL, et al. The rate of absorption and relative bioavailability of caffeine administered in chewing gum versus capsules to normal healthy volunteers. *Int J Pharm*. 2002;234(1):159-67.
60. Van Dongen H, Kerkhof G. Effects of caffeine on sleep and cognition. *Human Sleep Cogn Part II: Clin Appl Res*. 2011;2:105.
61. Penetar D, McCann U, Thorne D, Kamimori G, Galinski C, Sing H, et al. Caffeine reversal of sleep deprivation effects on alertness and mood. *Psychopharmacology*. 1993;112(2-3):359-65.
62. McLellan TM, Bell DG, Kamimori GH. Caffeine improves physical performance during 24 h of active wakefulness. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2004;75(8):666-72.
63. Marriott BM. *Food Components to Enhance Performance: An evaluation of potential performance-enhancing food components for operational rations*: National Academies Press; 1994.
64. Tikuisis P, Keefe AA, McLellan TM, Kamimori G. Caffeine restores engagement speed but not shooting precision following 22 h of active wakefulness. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2004;75(9):771-6.
65. Doan B, Hickey P, Fischer J, Miller J, Lieberman H. The Effect of Caffeinated Tube Food on Cognitive Performance During Fatigue/Circadian Desynchronization. *Air Force Research Lab Brooks AFB TX Human Effectiveness DIR/Biodynamics Andprotection DIV*, 2004.
66. Jongkees BJ, Hommel B, Kühn S, Colzato LS. Effect of tyrosine supplementation on clinical and healthy populations under stress or cognitive demands—a review. *Journal of psychiatric research*. 2015;70:50-7.
67. Lieberman HR. Nutrition, brain function and cognitive performance☆. *Appetite*. 2003;40(3):245-54.
68. Banderet LE, Lieberman HR. Treatment with tyrosine, a neurotransmitter precursor, reduces environmental stress in humans. *Brain research bulletin*. 1989;22(4):759-62.
69. Mahoney CR, Castellani J, Kramer FM, Young A, Lieberman HR. Tyrosine supplementation mitigates working memory decrements during cold exposure. *Physiology & behavior*. 2007;92(4):575-8.
70. Wurtman RJ, Dollins AB, Lieberman HB, Lynch HJ. *Strategies to Sustain and Enhance Performance in Stressful Environments*. Massachusetts Inst of Tech Cambridge, 1993.
71. Magill RA, Waters WF, Bray GA, Volaufova J, Smith SR, Lieberman HR, et al. Effects of tyrosine, phentermine, caffeine D-amphetamine, and placebo on cognitive and motor performance deficits during sleep deprivation. *Nutritional neuroscience*. 2003; 6(4):237-46.