

## **Rola eugeroików w leczeniu zaburzeń afektywnych**

### **The role of eugeroics in the treatment of affective disorders**

Anna Emilia Urban, Wiesław Jerzy Cubała

Klinika Psychiatrii Dorosłych Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

#### **Summary**

Eugeroics are a relatively new class of wakefulness-promoting agents. The group includes adrafinil, modafinil and armodafinil. Modafinil is the most widely used and the best studied agent. Indications for the use of modafinil include the treatment of narcolepsy, shift-work sleep disorders and excessive daytime sleepiness associated with obstructive sleep apnea. Many studies show the utility of modafinil and armodafinil in the treatment of depression – both in monotherapy and as potentiation therapy if needed. Modafinil has proven to be effective in the treatment of residual symptoms of unipolar and bipolar depression such as fatigue, excessive sleepiness and some cognitive impairment. Research on armodafinil points to its effectiveness mainly in augmentation therapy of depression in the course of bipolar disorder. There are also reports on the effectiveness of eugeroics in special cases – seasonal depression, atypical depression with hyperphagia, apathy in the course of depression or as an isolated symptom, cancer-related fatigue in patients receiving chemotherapy, fatigue and excessive sleepiness in neurological diseases. Eugeroics due to their high selectivity of action in the CNS have a low addictive potential compared with other stimulants. The risk of manic switch is comparable to placebo. In general, they are well-tolerated and safe. The purpose of this paper is to review the literature on the use of eugeroics in the treatment of affective disorders.

**Słowa kluczowe:** eugeroiki, modafinil, zaburzenia afektywne

**Key words:** eugeroics, modafinil, affective disorders

#### **Wstęp**

Eugeroiki to grupa leków będących cząsteczkami promującymi czuwanie. Procząsteczką w tej grupie był adrafinil, zsyntetyzowany w połowie lat siedemdziesiątych XX wieku we Francji i wykorzystywany w eksperymentalnym leczeniu narkolepsji. Jego aktywnym metabolitem odkrytym dwa lata później jest modafinil – jest to cząsteczka o podobnym działaniu, która jednak ze względu na bardziej obiecujące wyniki badań na zwierzętach znalazła szersze zastosowanie. Od lat dziewięćdziesiątych oba

leki wprowadzono na rynek w celu leczenia narkolepsji kolejno we Francji (1994), w USA (1998) i w Wielkiej Brytanii (2002). W 2003 roku rozszerzono wskazania do ich stosowania o zaburzenia snu przy pracy zmianowej oraz nadmierną senność dzienną związaną z obturacyjnym bezdechem sennym. W 2007 roku na rynku amerykańskim pojawił się armodafinil – R-enancjomer modafinilu.

Oprócz pierwotnie określonych wskazań eugeroiki były badane i okazały się przydatne także w leczeniu nadmiernej senności i zmęczenia w przebiegu różnych jednostek chorobowych, m.in. depresji jedno- i dwubiegunowej, dystrofii miotonicznej, ADHD, stwardnienia rozsianego, choroby Parkinsona, stanów po urazach mózgu, porażenia mózgowego, zespołu post-polio, fibromialgii, zespołu przewlekłego zmęczenia, marskości wątroby [1, 2]. Z pozamedycznych wskazań modafinil używany jest m.in. jako alternatywa dla innych substancji psychostymulujących u astronautów, żołnierzy oraz chirurgów [3, 4], doznających deprywacji snu. Nad armodafinilem prowadzone były badania w zmęczeniu spowodowanym zmianą stref czasowych (jet lag), jednak nie został on zaaprobowany przez FDA (Food and Drug Administration – Agencja Żywności i Leków) w tym wskazaniu.

Mechanizm działania eugeroików nie jest w pełni poznany, choć wiadomo o stymulującym wpływie modafinilu na poszczególne układy monoaminergiczne w różnych obszarach mózgu, odnotowuje się bowiem: wzrost stężenia dopaminy w prążkowie i jądrze półleżącym, noradrenaliny – w podwzgórzu, serotoniny – w ciałach migdałowatych i korze czołowej. Modafinil zmniejsza stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest neurotransmiterem hamującym – mechanizm ten odpowiada za promowanie czujności. W badaniach nad działaniem modafinilu na receptory i układy transporterów wykazano szczególnie istotne działanie na transporter dopaminowy (DAT) jako inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy (DRI). Dodatkowo modafinil zwiększa poziom histaminy w podwzgórzu, wpływając na podwzgórzowy układ regulujący sen i czuwanie, co odróżnia go od klasycznych stymulantów, takich jak amfetamina i metylofenidat.

Farmakokinetyka modafinilu jest liniowa, zależna od dawki i czasu. Modafinil dobrze wchłania się z przewodu pokarmowego, najwyższe stężenie w osoczu osiąga po 2–4 godzinach od przyjęcia dawki i utrzymuje się w stanie stacjonarnym do 4 dni. Czas półtrwania modafinilu wynosi około 14–15 godzin, a R-enancjomeru modafinilu (armodafinilu) jest trzykrotnie dłuższy. Modafinil jest metabolizowany w wątrobie z udziałem podjednostki CYP3A4 cytochromu P450. Indukuje podjednostki CYP1A2, CYP2B6 i CYP3A4, a blokuje CYP2C9 i CYP2D6. Metabolizm modafinilu prowadzi do powstania dwóch nieaktywnych metabolitów: kwasu modafinilowego i sulfonu modafinilu. Wydalanie modafinilu i jego metabolitów zachodzi głównie przez nerki. Adrafinil jako prekursor modafinilu ma ten sam mechanizm działania, ale działa wolniej, wymaga podaży wyższych dawek ze względu na bardziej złożony metabolizm wątrobowy – do modafinilu i dwóch wyżej wymienionych nieaktywnych metabolitów i może być potencjalnie bardziej toksyczny.

Modafinil wchodzi w liczne interakcje z równoległe przyjmowanymi lekami, które zmniejszają lub zwiększają jego stężenie w osoczu. Induktory CYP, jak karbamazepina i barbiturany, zmniejszają stężenie modafinilu w osoczu. Z kolei niektóre inhibitory

wychwytu zwrotnego serotoniny (fluoksetyna, fluwoksamina) zwiększają jego stężenie. Wpływ modafinilu na zmianę stężenia i skuteczność innych leków przedstawiono w tabeli 1 [5].

Tabela 1. Wpływ modafinilu na zmianę stężenia i skuteczność innych leków

Zmniejszenie stężenia	Zwiększenie stężenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>– doustne środki antykoncepcyjne</li> <li>– benzodiazepiny metabolizowane przez CYP3A4 (triazolam, midazolam)</li> <li>– cyklosporyna</li> <li>– niektóre leki antyretrowirusowe (inhibitory proteazy HIV)</li> <li>– statyny</li> <li>– blokery kanałów wapniowych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– leki przeciwdrgawkowe (fenytoina, karbamazepina)</li> <li>– leki przeciwdepresyjne (trójpierścieniowe, inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny)</li> <li>– leki przeciwzakrzepowe (warfaryna)</li> <li>– diazepam</li> <li>– propranolol</li> <li>– omeprazol</li> </ul>

Celem wielu badań prowadzonych nad eugeroikami było wykazanie ich przydatności w leczeniu zaburzeń nastroju i napędu, zmęczenia, nadmiernej senności i zaburzeń funkcji poznawczych.

### Zastosowanie eugeroików w zaburzeniach afektywnych – przegląd badań

Od pojawienia się modafinilu i armodafinilu na rynku prowadzone były liczne badania nad ich przydatnością w leczeniu depresji w przebiegu zaburzeń afektywnych jedno- i dwubiegunowych, zarówno od początku, jak i w leczeniu niektórych objawów rezydualnych. Do najczęściej występujących objawów rezydualnych depresji należą jej typowe objawy, jednak zwykle w mniejszym nasileniu: obniżenie nastroju, zmęczenie i brak energii, zaburzenia snu i seksualne, objawy lękowe czy objawy somatyczne (np. bólowe).

#### Zmęczenie i nadmierna senność

Po modafinilu jako cząsteczce promującej czuwanie spodziewano się przede wszystkim wpływu na poprawę w zakresie zmęczenia i braku energii oraz nadmiernej senności. Opisane w literaturze przedmiotu badania sprawdzały przydatność modafinilu w terapii augmentowanej depresji ze zmęczeniem i nadmierną sennością jako leku włączanego od początku lub po różnych okresach stosowania leków przeciwdepresyjnych i normotymicznych w monoterapii. W ocenie rezultatów w większości badań posługiwano się takimi skalami, jak: *Skala depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale – HAM-D; Seasonal Affective Disorders Version – SIGH-SAD), Skala depresji Montgomery–Asberg (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale – MADRS), Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale – FSS), Skala samooceny zmęczenia (Brief Fatigue Inventory – BFI), Skala senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale – ESS), Skala ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical Global Impressions Scale – CGI), Skala ogólnego funkcjonowania (Global Assessment of Functioning Scale – GAF).*

Od mniej więcej 2000 roku badania modafinilu były nieliczne, na niewielkich grupach pacjentów i w większości otwarte. Stąd analiza literatury z 2007 roku dokonana przez Lam i wsp. [6] nie rekomenduje jednoznacznie modafinilu jako strategii postępowania w leczeniu zmęczenia jako objawu rezydualnego depresji i wskazuje na konieczność przeprowadzenia większej liczby badań randomizowanych z podwójnie ślełą próbą. Niemniej analiza poszczególnych badań sprzed 2007 roku sugeruje podobne wnioski. W większości z nich poprawa w zakresie zmęczenia i nadmiernej senności następowała szybko – w pierwszym i drugim [7–9] (maksymalnie piątym [10]) tygodniu stosowania modafinilu i utrzymywała się w kolejnych tygodniach. Odnotowano znaczącą poprawę w skalach FSS i ESS w ciągu pierwszych tygodni [7, 8, 11–13]. W dalszym przebiegu terapii różnice statystyczne między modafinilem i placebo zacierały się około 6. tygodnia [7].

Publikacje ukazujące się od roku 2007 dotyczą w większości badań wielośrodkowych, randomizowanych kontrolowanych z placebo, na dużych grupach pacjentów. Wynika z nich istotna rola modafinilu w poprawie w zakresie zmęczenia, porównywalna w depresji jedno- i dwubiegunowej [14–16]. Wykazano skuteczność ad junktywnego modafinilu u pacjentów lekoopornych w depresji dwubiegunowej [17], a także przewagę modafinilu i armodafinilu nad innymi dopaminergicznymi stymulantami (metylofenidat, lisdexamfetamina, dexamfetamina, metylamfetamina, pemolina) w obu rodzajach depresji, szczególnie w zakresie wpływu na zmęczenie i nadmierną senność oraz zaburzenia funkcji poznawczych [15, 18].

#### Depresja atypowa z nadmierną sennością i wzmożonym apetytem

W depresji atypowej z nadmierną sennością i wzmożonym apetytem badano skuteczność modafinilu w monoterapii. Zanotowano korzystny efekt działania modafinilu w trakcie 12-tygodniowej fazy otwartej badania, utrzymujący się w fazie randomizacji w obu grupach. Szczególnie podkreślano rolę modafinilu w redukcji masy ciała u pacjentów ze wzmożonym apetytem [19].

#### Depresja sezonowa

W badaniu z udziałem 9 pacjentów z depresją sezonową/zimową modafinil okazał się wysoce skuteczny w zakresie poprawy ogólnego funkcjonowania (mierzonej w skalach SIGH-SAD, MADRS i HAM-D), a w szczególności czujności w skali ESS oraz redukcji zmęczenia w skali FSS [20].

#### Depresja w chorobach somatycznych

Liczna grupa badań dotyczy wpływu modafinilu na zmęczenie u pacjentów nowotworowych w trakcie chemioterapii. Conley i wsp. [21] zbadali 541 pacjentów w trakcie chemioterapii ze współistniejącą depresją. Zauważono korelację między poziomem zmęczenia a wpływem modafinilu na objawy depresyjne – pacjenci doświadczający ekstremalnego zmęczenia ( $BFI \geq 7$ ) wykazywali zdecydowanie większą poprawę w zakresie objawów depresji.

Inna istotna grupa to pacjenci z obturacyjnym bezdechem sennym z towarzyszącą depresją lub dystymią. W badaniu Krystal i wsp. [22] z udziałem pacjentów w stabilnej monoterapii przeciwdepresyjnej lekami serotonergicznymi stosowano armodafinil 200 mg/d lub placebo. Wykazano istotny pozytywny wpływ armodafinilu na nadmierną senność (ESS) oraz związaną z tym poprawę ogólnego funkcjonowania (CGI). Nie odnotowano natomiast jego istotnego wpływu na subiektywnie oceniane przez pacjentów nasilenie depresji [22].

W badaniach pacjentów z zaburzeniami neurologicznymi (choroba Parkinsona – PD, stwardnienie rozsiane – MS, zespół post-polio – PPS, stany po urazach ośrodkowego układu nerwowego – TBI) i współistniejącą depresją uzyskano poprawę w zakresie zmęczenia w TBI i nadmiernej senności dziennej w PD, nie odnotowano natomiast efektu terapeutycznego modafinilu na zaburzenia nastroju w żadnym z powyższych zaburzeń [2].

### Armodafinil w leczeniu depresji dwubiegunowej

Przeprowadzone dotychczas wieloośrodkowe randomizowane badania nad armodafinilem dotyczą depresji w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego typu I. W terapii augmentowanej armodafinilem 150 mg/d przy stosowanym już leczeniu normotymicznym (węglan litu, olanzapina, walproinian, risperidon) wykazano istotną poprawę w zakresie objawów dużej depresji w skalach CGI i MADRS oraz w zakresie ogólnego funkcjonowania w skali GAF, jakkolwiek nie wykazano znaczących różnic statystycznych w porównaniu z placebo [23–26]. W rozszerzonym 6-miesięcznym otwartym badaniu tych samych autorów nad skutecznością i bezpieczeństwem armodafinilu udowodniono dalszą poprawę w zakresie objawów depresji i ogólnego funkcjonowania pacjentów [27].

### Zaburzenia funkcji poznawczych

Badania nad wpływem modafinilu na funkcje poznawcze prowadzono na różnych grupach – zdrowych ochotnikach bez deprivacji snu oraz pacjentach z depresją z częściową odpowiedzią na leczenie i w remisji. W grupie zdrowych ochotników badanie Müllera i wsp. [3] obejmowało m.in. zadania dotyczące funkcji wzrokowo-przestrzennych i zapamiętywania sekwencji cyfr. Modafinil redukował liczbę błędów w zadaniach wzrokowo-przestrzennych oraz poprawiał pamięć krótkotrwałą, nie wpływał natomiast na procesy uwagi [3]. W innym randomizowanym badaniu na zdrowych ochotnikach oceniano pozytywny wpływ modafinilu na zdolności uczenia się [28]. W zbiorczej analizie badań zdrowych ochotników Battleday i Brem [29] szczególnie podkreślali wpływ modafinilu na funkcje wykonawcze. U 35 pacjentów z dużą depresją z częściową odpowiedzią na leczenie przeciwdepresyjne wykazano poprawę w teście Stroopa, ale nie w innych testach neuropsychologicznych. Nie odnotowano żadnego negatywnego wpływu modafinilu na funkcje poznawcze [13]. W najnowszym badaniu Kaserer i wsp. [30] na 60 pacjentach z depresją w remisji otrzymujących modafinil 200 mg/d, badanych skomputeryzowaną baterią neuropsychologiczną CANTAB (*Camb-*

*ridge Neuropsychological Test Automated Battery*), udowodniono pozytywny wpływ modafinilu na pamięć krótkotrwałą i epizodyczną, ale nie na procesy planowania i uwagi. W literaturze przedmiotu, w tym w przytoczonych badaniach, łączono wpływ modafinilu na pamięć krótkotrwałą i epizodyczną ze stymulacją noradrenergiczną i dopaminergiczną kory przedczołowej [3, 30, 31].

#### Apatia u osób w wieku podeszłym z depresją i otępieniem

Zwiększenie transmisji dopaminergicznej prowadzi także do redukcji apatii. Opisane przypadki leczenia apatii modafinilem z 2007 roku (pacjent z depresją i otępieniem) i 2011 roku [32, 33] potwierdziły większą jego skuteczność w tym zaburzeniu w porównaniu z lekami przeciwdepresyjnymi. Pacjenci raportowali poprawę motywacji, powrócili do swoich wcześniejszych zainteresowań, aktywności przyjemnościowych oraz aktywności fizycznej. Oba przypadki dotyczyły osób w podeszłym wieku. Dodatkową korzyścią ze stosowania modafinilu u takich pacjentów jest brak istotnych interakcji z innymi lekami.

#### Adrafinil

W literaturze przedmiotu można znaleźć pojedyncze doniesienia ukazujące się od lat osiemdziesiątych XX wieku do roku 2008 na temat adrafinilu jako substancji wpływającej na funkcje poznawcze i zachowanie u zwierząt (gryznie, małpy, psy rasy Beagle). Nowsze publikacje dotyczą raczej metod wykrywania adrafinilu wykorzystywanych w medycynie sądowej i sporcie oraz użycia adrafinilu i jego metabolitów (modafinilu i kwasu modafinilowego) jako dopingu [34, 35]. Według naszej najlepszej wiedzy nie ma jednak badań dotyczących roli adrafinilu w zaburzeniach nastroju. Jedyne francuskie badacze opisali pozytywny wpływ adrafinilu na funkcje poznawcze (pamięć, uwagę i orientację) u osób z zaburzeniami pamięci po 50. roku życia, gdzie jednak wcześniejszy wywiad w kierunku zaburzeń psychicznych, w tym depresji, był kryterium wykluczenia [36].

Wyniki badań nad przydatnością eugeroików w zaburzeniach afektywnych zostały zebrane i przedstawione w tabeli 2.

Tabela 2. **Badania nad przydatnością eugeroików w zaburzeniach afektywnych**

Rozpoznanie	Lp.	Autor/rok publikacji/ rodzaj badania	Objawy	Leczenie	Wyniki badania/skale
MDD	1.	Menza i wsp.; 2000 [9] CRs	Zmęczenie i nadmierna senność jako objawy rezydualne	Modafinil 100–200 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w HAM-D
	2.	DeBattista i wsp.; 2003 [7] Wieloośrodkowe RCT	Zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 100–400 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w FSS i ESS, brak różnic z placebo w HAM-D i CGI-I

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*

MDD	3.	DeBattista i wsp.; 2004 [13] CS	Objawy depresji, w tym zmęczenie i nadmierna senność, zaburzenia funkcji poznawczych	Modafinil 100–400 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w HAM-D, CGI-S, BDI, VASF i FSI, poprawa w teście Stroopa, ale nie w innych testach neuropsychologicznych	
	4.	Ninan i wsp.; 2004 [11] CS	Zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 200 mg/d + SSRI	Poprawa w HAM-D, FSS i ESS	
	5.	Fava i wsp.; 2005 [12] Wieloośrodkowe RCT	Zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 200 mg/d + SSRI	Poprawa w HAM-D, MADRS, CGI-I, ESS i BFI, brak różnic z placebo w FSS i BFI (wizyty końcowe)	
	6.	Vaishnavi i wsp.; 2006 [19] RCT	Depresja atypowa – nadmierna senność, wzmożony apetyt, brak energii	Modafinil w monoterapii	Poprawa w HAM-D, spadek masy ciała u osób przyjmujących modafinil, brak różnic z placebo w CGI-S, BFI, ESS, FSS i ADDS (wizyty końcowe)	
	7.	Nasr i wsp.; 2006 [39] CCS	Objawy depresji, w tym zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w zakresie objawów depresji, w tym zmęczenia i senności, brak przypadków zmiany fazy i uzależnienia	
	8.	Fava i wsp.; 2007 [8] Analiza 2 RCT	Zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 100–400 mg/d + SSRI	Poprawa w HAM-D, CGI-I, ESS i FSS	
	9.	Dunlop i wsp.; 2007 [10] RCT	Zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 200 mg/d + SSRI	Poprawa w HAM-D, brak różnic z placebo w ESS	
	10.	Kaser i wsp.; 2017 [30] RCT	Zaburzenia funkcji poznawczych w depresji w okresie remisji	Modafinil 200 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego lub w monoterapii	Poprawa pamięci krótkotrwałej i epizodycznej, brak wpływu na procesy uwagi i planowania	
	BD	11.	Menza i wsp.; 2000 [9] CRs	Zmęczenie i nadmierna senność jako objawy rezydualne	Modafinil 100–200 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w HAM-D
		12.	Nasr i wsp.; 2006 [39] CCS	Objawy depresji, w tym zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w zakresie objawów depresji, w tym zmęczenia i senności, brak przypadków zmiany fazy i uzależnienia

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie



BD	13.	Frye i wsp.; 2007 [16] RCT	Objawy depresji, w tym zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil średnio 177 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w IDS, większa redukcja objawów w BD I niż w BD II
	14.	Calabrese i wsp.; 2010 [23] Wieloośrodkowe RCT	Objawy depresji w przebiegu BP I	Armodafinil 150 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego i normotymicznego	Poprawa w MADRS i IDS-C30
	15.	Calabrese i wsp.; 2014 [24] Wieloośrodkowe RCT			Poprawa w IDS-C30
	16.	Ketter i wsp.; 2015 [25] Wieloośrodkowe RCT			Poprawa w IDS-C30 – istotne różnice z placebo
	17.	Frye i wsp.; 2015 [26] Wieloośrodkowe RCT			Poprawa w IDS-C30, CGI-S i GAF
	18.	Ketter i wsp.; 2016 [27] OLS (extension study)			Dalsza poprawa w zakresie objawów depresji, bezpieczeństwo i dobra tolerancja armodafinilu w 6-miesięcznym leczeniu podtrzymującym
Depresja sezonowa/zimowa	19.	Lundt; 2004 [20] CRs (OLS)	Objawy depresji, w tym zmęczenie i nadmierna senność	Modafinil 100–200 mg/d w monoterapii	Poprawa w SIGH-SAD, MADRS, FSS i ESS
MDD u pacjentów w trakcie ChT	20.	Conley i wsp.; 2016 [21] RCT	Zmęczenie	Modafinil 200 mg/d w monoterapii	Poprawa w CES-D, redukcja objawów depresji u pacjentów z ekstremalnym poziomem zmęczenia – BFI >= 7
MDD u pacjentów z OSA	21.	Kryształ i wsp.; 2010 [22] RCT	Nadmierna senność dzienna	Armodafinil 200 mg/d jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego	Poprawa w CGI-C i ESS, poprawa w zakresie senności, ale nie ogólnie depresji
MDD/zmęczenie/ senność w chorobach neurologicznych	22.	Sheng i wsp.; 2013 [2] Metaanaliza RCTs	Zmęczenie i nadmierna senność dzienna jako objawy depresji lub izolowane	Modafinil	Poprawa w zakresie zmęczenia w TBI, w zakresie senności w PD, brak wpływu na depresję na podstawie HAM-D, BDI i CES-D

*dalszy ciąg tabeli na następnej stronie*



Apatia u osób w wieku podeszłym	23.	Padala i wsp.; 2007 [32] CR	Apatia w przebiegu depresji i ośłepienia	Modafinil 200 mg/d w monoterapii	Poprawa w zakresie motywacji, powrót do zainteresowań, aktywności przyjemnościowych i aktywności fizycznej
	24.	Camargos i wsp.; 2011 [33] CR	Apatia, brak motywacji, utrata zainteresowań, bez depresji	Modafinil 100 mg/d w monoterapii	

MDD – duże zaburzenie depresyjne; BD I/II – zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I/II; ChT – chemioterapia; OSA – obturacyjny bezdech senny; TBI – stany po urazach ośrodkowego układu nerwowego; PD – choroba Parkinsona

CR(s) – opisy(y) przypadku/przypadków; RCT – badanie randomizowane kontrolowane z placebo; CS – badanie kohortowe; CCS – badanie kliniczno-kontrolne; OLS – badanie otwarte

HAM-D/SIGH-SAD – Skala depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale/Seasonal Affective Disorders Version); MADRS – Skala depresji Montgomery–Asberg (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale); BDI – Inwentarz depresji Becka (Beck Depression Inventory); IDS/IDS-C30 – Inwentarz symptomatologii depresji/30-elementowy IDS (Inventory of Depressive Symptomatology/30-item IDS); ADDS – Diagnostyczna skala depresji atypowej (Atypical Depression Diagnostic Scale); CES-D – Skala Centrum Badania Epidemiologii Depresji (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale); FSS – Skala ciężkości zmęczenia (Fatigue Severity Scale); BFI – Skala samooceny zmęczenia (Brief Fatigue Inventory); FSI – Kwestionariusz objawów zmęczenia (Fatigue Symptom Inventory); VASF – Wizualna skala analogowa zmęczenia (Visual Analogue Scale for Fatigue); ESS – Skala senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale); CGI/CGI-S/CGI-I/C – Skala ogólnego wrażenia klinicznego (Clinical Global Impressions Scale; CGI-I/C – improvement/change, CGI-S – severity); GAF – Skala ogólnego funkcjonowania (Global Assessment of Functioning Scale)

## Podsumowanie

Stosowanie modafinilu na świecie, w tym w Polsce, niesie ze sobą szereg wątpliwości, przez co sprawdzona w badaniach przydatność leku w wymienionych wyżej sytuacjach nie znajduje odzwierciedlenia w zarejestrowanych przez EMA (European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków) i FDA wskazaniach terapeutycznych.

Działania niepożądane związane ze stosowaniem eugeroików we wspomnianej wyżej literaturze przedmiotu opisywano sporadycznie. Wymieniano głównie bóle i zawroty głowy, nudności, suchość w ustach, biegunkę, bezsenność – w nasileniu niewielkim lub najwyżej umiarkowanym. Ogólnie modafinil i armodafinil określano jako dobrze tolerowane. W latach 1998–2007 FDA odnotowała 6 przypadków poważnych skórnych reakcji nadwrażliwości, w tym rumień wielopostaciowy, toksyczną nekrolizę naskórka, zespół Stevens-Johnsona, zespół DRESS.

Przy stosowaniu eugeroików elementem ryzyka mogłaby się wydawać możliwość indukowania zmiany fazy. W świetle opisywanych badań obawy te się nie potwierdzają. W żadnym z nich nie wykazano związku stosowania eugeroików ze sporadycznie występującymi przypadkami zmiany fazy w maniacką, hipomaniacką lub mieszaną, ponieważ jeśli w ogóle występowały – były nawet rzadsze niż w grupie placebo [17]. Niemniej jednak w literaturze przedmiotu znajdują się opisy przypadków wystąpienia

epizodu maniakalnego – u chłopca leczonego modafinilem z powodu narkolepsji [37] oraz u kobiety z depresją lekooporną i anhedonią w przebiegu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, gdzie wycofanie modafinilu spowodowało wyrównanie nastroju [38]. Zważywszy na to, w każdym przypadku leczenie modafinilem należałoby rozważać indywidualnie.

Kolejnym problemem związanym ze stosowaniem modafinilu jest obawa przed uzależnieniem. W cytowanych badaniach podkreślano atrakcyjność modafinilu w porównaniu z innymi substancjami stymulującymi ze względu na jego niski potencjał uzależniający. Porównania np. z kokainą czy amfetaminą i jej pochodnymi wydają się niezasadne, biorąc pod uwagę wysoką selektywność modafinilu w OUN (jądra podwzgórza i ciała migdałowe) i niską aktywność dopaminergiczną w prążkowie [9, 17]. Ani zmian fazy, ani tolerancji lub uzależnienia nie zaobserwowano nawet w grupie pacjentów z historią nadużywania substancji psychoaktywnych [39].

Status modafinilu na świecie jest różny. Jest lekiem zarejestrowanym m.in. w kilkudziesięciu krajach Europy, w USA, w Kanadzie i w kilku krajach azjatyckich. W wielu państwach (np. w Chinach, Japonii, Rosji) występuje na liście substancji kontrolowanych na równi z amfetaminą, kokainą, morfiną, metylofenidatem i innymi lekami stymulującymi. Ogólnie jest lekiem na receptę, zarejestrowanym w leczeniu narkolepsji, a w niektórych państwach także w zaburzeniach snu przy pracy zmianowej i nadmiernej senności dziennej związanej z obturacyjnym bezdechem sennym. Według komunikatu EMA z 2010 roku zaleca się stosowanie modafinilu wyłącznie w leczeniu narkolepsji [5]. W świetle przedstawionych badań eugeroiki są przydatne w leczeniu zaburzeń nastroju w monoterapii lub jako potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego. Stosowanie modafinilu w zaburzeniach nastroju przynosi najlepsze efekty w leczeniu krótkotrwałym (do 6 tygodni) lub doraźnym. Zdaniem autorów, opierając się na wynikach badań oraz praktyce, można by rozszerzyć listę wskazań do stosowania eugeroików o zaburzenia wymienione w tabeli 3.

Tabela 3. **Propozycje zastosowania eugeroików w zaburzeniach afektywnych**

Objawy depresji, w tym objawy rezydualne (MDD i BD I)	Zmęczenie
	Brak energii
	Nadmierna senność
Depresja w remisji (MDD)	Zaburzenia funkcji poznawczych (pamięć krótkotrwała i epizodyczna)
Depresja atypowa	Wzmożony apetyt
	Nadmierna senność
Depresja w chorobach somatycznych	Zmęczenie (nowotwory w trakcie ChT, TBI)
	Nadmierna senność (OSA, PD)
Depresja sezonowa/zimowa	
Apatia	
Pacjenci z historią uzależnienia wymagający zastosowania substancji stymulujących	

MDD – duże zaburzenie depresyjne; BD I – zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I; ChT – chemioterapia; OSA – obturacyjny bezdech senny; TBI – stany po urazach ośrodkowego układu nerwowego; PD – choroba Parkinsona

Niemniej jednak, zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM), eugeroiki nie należą w tych zastosowaniach do klasy zaleceń I oraz poziomu wiarygodności A.

W Polsce po dziesięciu latach obecności modafinilu na rynku zrezygnowano z jego dystrybucji z powodu wysokiej ceny (ponad 1500 zł miesięcznie) i bezowocnych starań o refundację. Obecnie w indywidualnych przypadkach możliwy jest jedynie import docelowy modafinilu, jednak bez refundacji w zaburzeniach nastroju. Przy sprowadzaniu preparatów modafinilu z Niemiec koszt 3-miesięcznej kuracji to około 1400 zł. Pacjenci podróżujący po innych krajach Europy mają możliwość wykupienia leku na polską receptę również w niższej cenie. Z kolei często stosowany import na własną rękę – np. z internetu, jest niepewny i niebezpieczny.

### Piśmiennictwo

1. Kumar R. *Approved and investigational uses of modafinil: An evidence-based review*. *Drugs*. 2008; 68(13): 1803–1839.
2. Sheng P, Hou L, Wang X, Wang X, Huang C, Yu M i wsp. *Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: A systematic review and meta-analysis*. *PLoS One* 2013; 8(12): e81802.
3. Müller U, Steffenhagen N, Regenthal R, Bublak P. *Effects of modafinil on working memory processes in humans*. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 177(1–2): 161–169.
4. Parker RS, Parker P. *The impact of sleep deprivation in military surgical teams: A systematic review*. *J. R. Army Med. Corps*. 2017; 163(3): 158–163.
5. Dyrektywa EMA z 22.07.2010. Modafinil – Article 31 referral – Annex I, II, III, IV. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Modafinil\\_31/WC500096080.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Modafinil_31/WC500096080.pdf).
6. Lam JY, Freeman MK, Cates ME. *Modafinil augmentation for residual symptoms of fatigue in patients with a partial response to antidepressants*. *Ann. Pharmacother*. 2007; 41(6): 1005–1012.
7. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR, Modafinil in Depression Study Group. *Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: A preliminary double-blind, placebo-controlled study*. *J. Clin. Psychiatry* 2003; 64(9): 1057–1064.
8. Fava M, Thase ME, DeBattista C, Doghramji K, Arora S, Hughes RJ. *Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness*. *Ann. Clin. Psychiatry* 2007; 19(3): 153–159.
9. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. *Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression*. *J. Clin. Psychiatry* 2000; 61(5): 378–381.
10. Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL, Hirschowitz J, Solvason HB, Rickels K i wsp. *Coadministration of modafinil and a selective serotonin reuptake inhibitor from the initiation*

- of treatment of major depressive disorder with fatigue and sleepiness: A double-blind, placebo-controlled study.* J. Clin. Psychopharmacol. 2007; 27(6): 614–619.
11. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC. *Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue.* J. Clin. Psychiatry 2004; 65(3): 414–420.
  12. Fava M, Thase ME, DeBattista C. *A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness.* J. Clin. Psychiatry 2005; 66(1): 85–93.
  13. DeBattista C, Lembke A, Solvason HB, Ghebremichael R, Poirier J. *A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression.* J. Clin. Psychopharmacol. 2004; 24(1): 87–90.
  14. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. *Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.* J. Clin. Psychiatry 2013; 74(11): 1101–1107.
  15. Corp SA, Gitlin MJ, Altshuler LL. *A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder.* J. Clin. Psychiatry 2014; 75(9): 1010–1018.
  16. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J i wsp. *A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression.* Am. J. Psychiatry 2007; 164(8): 1242–1249.
  17. Shelton RC, Reddy R. *Adjunctive use of modafinil in bipolar patients: Just another stimulant or not?* Curr. Psychiatry Rep. 2008; 10(6): 520–524.
  18. Abbasowa L, Kessing LV, Vinberg M. *Psychostimulants in moderate to severe affective disorder: A systematic review of randomized controlled trials.* Nord. J. Psychiatry 2013; 67(6): 369–382.
  19. Vaishnavi S, Gadde K, Alamy S, Zhang W, Connor K, Davidson JR. *Modafinil for atypical depression: Effects of open-label and double-blind discontinuation treatment.* J. Clin. Psychopharmacol. 2006; 26(4): 373–378.
  20. Lundt L. *Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: An open-label pilot study.* J. Affect. Disord. 2004; 81(2): 173–178.
  21. Conley CC, Kamen CS, Heckler CE, Janelins MC, Morrow GR, Peppone LJ i wsp. *Modafinil moderates the relationship between cancer-related fatigue and depression in 541 patients receiving chemotherapy.* J. Clin. Psychopharmacol. 2016; 36(1): 82–85.
  22. Krystal AD, Harsh JR, Yang R, Rippon GA, Lankford DA. *A double-blind, placebo-controlled study of armodafinil for excessive sleepiness in patients with treated obstructive sleep apnea and comorbid depression.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71(1): 32–40.
  23. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. *Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: A randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study.* J. Clin. Psychiatry 2010; 71(10): 1363–1370.
  24. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA, Armodafinil Treatment Trial Study Network. *Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial.* J. Clin. Psychiatry 2014; 75(10): 1054–1061.
  25. Ketter TA, Yang R, Frye MA. *Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder.* J. Affect. Disord. 2015; 181: 87–91.
  26. Frye MA, Amchin J, Bauer M, Adler C, Yang R, Ketter TA. *Randomized, placebo-controlled, adjunctive study of armodafinil for bipolar I depression: Implications of novel drug design and heterogeneity of concurrent bipolar maintenance treatments.* Int. J. Bipolar Disord. 2015; 3(1): 34.

27. Ketter TA, Amchin J, Frye MA, Gross N. *Long-term safety and efficacy of armodafinil in bipolar depression: A 6-month open-label extension study*. J. Affect. Disord. 2016; 197: 51–57.
28. Gilleen J, Michalopoulou PG, Reichenberg A, Drake R, Wykes T, Lewis SW i wsp. *Modafinil combined with cognitive training is associated with improved learning in healthy volunteers – A randomised controlled trial*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2014; 24(4): 529–539.
29. Battleday RM, Brem AK. *Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review*. Eur. Neuropsychopharmacol. 2016; 26(2): 391.
30. Kaser M, Deakin JB, Michael A, Zapata C, Bansal R, Ryan D i wsp. *Modafinil improves episodic memory and working memory cognition in patients with remitted depression: A double-blind, randomized, placebo-controlled study*. Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging 2017; 2(2): 115–122.
31. Minzenberg MJ, Carter CS. *Modafinil: A review of neurochemical actions and effects on cognition*. Neuropsychopharmacology 2008; 33(7): 1477–1502.
32. Padala PR, Burke WJ, Bhatia SC. *Modafinil therapy for apathy in an elderly patient*. Ann. Pharmacother. 2007; 41(2): 346–349.
33. Camargos EF, Quintas JL. *Apathy syndrome treated successfully with modafinil*. BMJ Case Rep. 2011; pii: bcr0820114652.
34. Dubey S, Ahi S, Reddy IM, Kaur T, Beotra A, Jain S. *A novel study of screening and confirmation of modafinil, adrafinil and their metabolite modafinilic acid under EI-GC-MS and ESI-LC-MS-MS ionization*. Indian J. Pharmacol. 2009; 41(6): 278–283.
35. Lu J, Wang X, Yang S, Liu X, Qin Y, Shen L i wsp. *Doping control analysis for adrafinil and its major metabolites in human urine*. Rapid Commun. Mass. Spectrom. 2009; 23(11): 1592–1600.
36. Derouesné C, Cailler I, Kohler F, Piette F, Boyer P, Sauron B i wsp. *Effectiveness of adrafinil on the memory complaint in the adult over fifty years of age: Results of a controlled double blind therapeutic trial of adrafinil versus placebo*. Revue Geriatr. 2001; 26(10S): 851–858.
37. Vorspan F, Warot D, Consoli A, Cohen D, Mazet P. *Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy*. Am. J. Psychiatry 2005; 162(4): 813–814.
38. Wolf J, Fiedler U, Anghelescu I, Schwertfeger N. *Manic switch in a patient with treatment-resistant bipolar depression treated with modafinil*. J. Clin. Psychiatry 2006; 67(11): 1817.
39. Nasr S, Wendt B, Steiner K. *Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: A replication study from a large private practice*. J. Affect. Disord. 2006; 95(1–3): 111–114.

Adres: Anna Emilia Urban  
Klinika Psychiatrii Dorosłych  
Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego  
80-952 Gdańsk, ul. Dębinki 7  
e-mail: jerrel.tiffany@gmail.com

Otrzymano: 6.09.2017

Zrecenzowano: 10.12.2017

Otrzymano po poprawie: 10.02.2018

Przyjęto do druku: 2.05.2018