

Zastosowanie modafinilu w leczeniu wybranych zaburzeń psychicznych

Modafinil in the treatment of selected mental disorders

III Klinika Psychiatryczna i Ośrodek Medycyny Snu, Instytut Psychiatrii i Neurologii w Warszawie, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Adam Wichniak, III Klinika Psychiatryczna, Instytut Psychiatrii i Neurologii, ul. Sobieskiego 9, 02-957 Warszawa,

tel.: +48 22 458 25 10, e-mail: wichniak@ipin.edu.pl

Streszczenie

Modafinil, należący do grupy leków promujących stan czuwania, znalazł szerokie zastosowanie w leczeniu zaburzeń snu. Głównym wskazaniem jest narkolepsja, a w niektórych krajach także nadmierna senność w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego i wynikająca z pracy zmianowej. W związku ze skutecznością modafinilu w terapii nadmiernej senności lek oceniano klinicznie również u pacjentów z zaburzeniami psychicznymi w celu redukcji nasilenia wybranych objawów: uczucia zmęczenia, nadmiernej senności i zaburzeń funkcji poznawczych. Niniejszy artykuł przedstawia potencjalne zastosowania modafinilu w leczeniu niektórych zaburzeń psychicznych. W zaburzeniach depresyjnych użycie modafinilu jako potencjalizacji leczenia może prowadzić do poprawy nastroju oraz złagodzenia anhedonii, apatii, uczucia zmęczenia, nadmiernej senności i zaburzeń poznawczych w zakresie funkcji wykonawczych. W ciężkich epizodach depresyjnych w przebiegu choroby afektywnej dwubiegunowej przyjmowanie modafinilu może się wiązać z poprawą dotyczącą objawów depresyjnych, uczucia zmęczenia i nadmiernej senności. Choć istnieje potencjalne ryzyko wystąpienia objawów maniакаlnych podczas leczenia modafinilem, ostatnie badania nie wykazują zwiększonego ryzyka zmiany fazy z depresyjnej na maniакаlną. W schizofrenii nie udowodniono korzystnego działania modafinilu w zakresie objawów negatywnych; obserwowano poprawę wybranych funkcji poznawczych, ale także zaostrzenie objawów psychotycznych u części pacjentów. W leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi omawiany lek jest stosowany jako alternatywa dla standardowej terapii. Choć nie udowodniono skuteczności modafinilu w leczeniu uzależnienia od kokainy, analiza wybranych badań wskazuje, że pacjenci mogliby odnieść korzyść w postaci utrzymania abstynencji. Modafinil jest zwykle dobrze tolerowany i bezpieczny, a ryzyko rozwoju uzależnienia – niższe niż w przypadku innych leków psychostymulujących.

Słowa kluczowe: modafinil, nadmierna senność, zaburzenia psychiczne

Abstract

Modafinil belongs to a class of wakefulness promoting agents. It is widely used in the treatment of sleep disorders. Although narcolepsy is the main indication for its use, hypersomnia from obstructive sleep apnoea and shift work sleep disorder are also indications in some countries. Due to its efficacy in the treatment of hypersomnia, the drug has also been clinically assessed in patients with mental disorders to reduce the severity of symptoms such as fatigue, hypersomnolence and cognitive impairment. The aim of this paper is to present the potential clinical applications of modafinil in the treatment of selected mental disorders. The use of modafinil in depressive disorders to enhance the treatment applied may improve mood, anhedonia and apathy, fatigue, hypersomnolence and executive cognitive impairment. In severe episodes of bipolar depression, modafinil may improve depressive symptoms, fatigue, and hypersomnia. Despite the potential risk of manic symptoms during modafinil treatment, recent studies show no increased risk of switching from depressive to manic phase. In schizophrenia, there is no evidence for the beneficial effect of modafinil on the negative symptoms, but improvement in selected cognitive functions accompanied by exacerbation of psychotic symptoms was observed in some patients. Furthermore, modafinil is used as an alternative to standard therapy in attention-deficit/hyperactivity disorder. Despite lacking evidence for the efficacy of modafinil in cocaine addiction, an analysis of selected studies indicates a potential benefit in the form of maintained abstinence. Modafinil is well tolerated and safe in most cases. The risk of dependence is lower than with other psychostimulants.

Keywords: modafinil, hypersomnia, mental disorders

WSTĘP

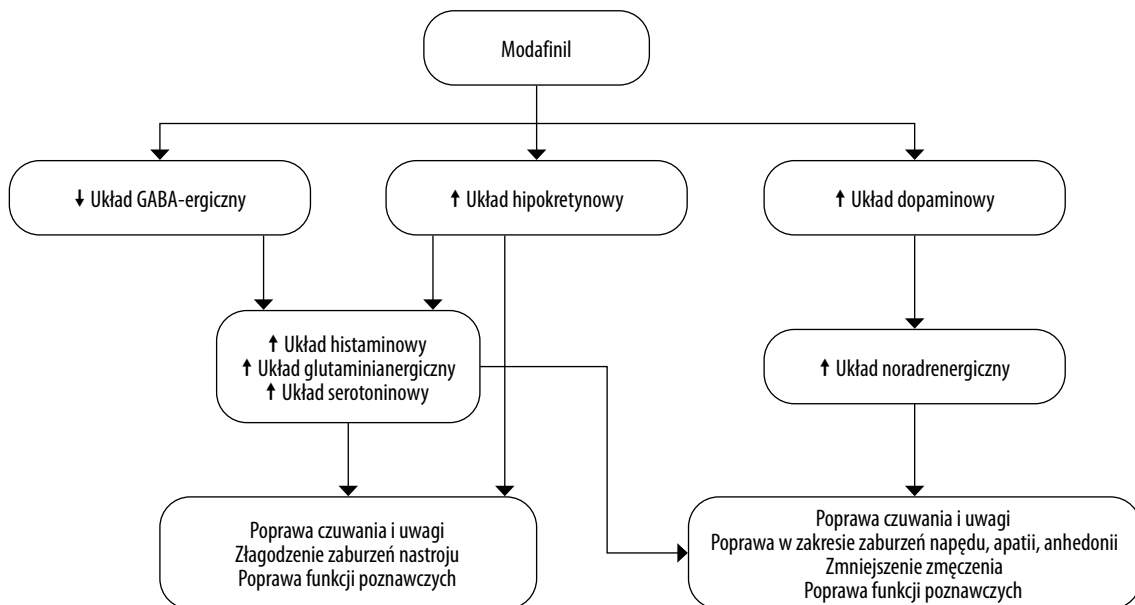
Modafinil jest jednym z leków najczęściej stosowanych u pacjentów z narkolepsją – schorzeniem z grupy hypersomnii pochodzenia ośrodkowego, objawiającym się nadmierną sennością i niekontrolowanym zasypianiem, a także napadami kaptleksji, występowaniem paralizu przysennego i halucynacji przysennych (hipnagogicznych i hipnapompicznych) oraz zaburzeniami snu nocnego (American Academy of Sleep Medicine, 2001). Poza narkolepsją modafinil jest zarejestrowany w wielu krajach (ale nie w Europie) do leczenia przetrwałej nadmiernej senności w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego i spowodowanej pracą zmianową. Wysoka skuteczność w redukowaniu nasilenia nadmiernej senności, połączona z większym bezpieczeństwem i lepszą tolerancją niż w przypadku innych leków psychostymulujących – pochodnych amfetaminy, sprawia, że modafinil jest często używany również poza zarejestrowanymi wskazaniami w leczeniu chorób przebiegających z nadmierną sennością, zmęczeniem czy zaburzeniami funkcji poznawczych, szczególnie deficytami uwagi (Kumar, 2008). Celem artykułu jest podsumowanie skuteczności modafinilu i wskazań do jego stosowania w wybranych zaburzeniach psychicznych.

MODAFINIL – WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

Omawiany lek, o niepoznanym dotychczas mechanizmie działania, należy do grupy psychostymulantów. W badaniach na zwierzętach wykazano wpływ modafinilu na układy: dopaminergiczny, noradrenergiczny, glutaminianergiczny, GABA-ergiczny, serotoninerdyczny, oreksynowy i histaminergiczny (Kumar, 2008) (ryc. 1).

Modafinil to jeden z podstawowych leków stosowanych w zaburzeniach snu w celu redukcji nadmiernej senności. Przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) jest on zarejestrowany do leczenia nadmiernej senności w narkolepsji. W randomizowanych badaniach klinicznych (*randomised clinical trials*, RCT) wykazano, że istotnie zmniejsza nasilenie senności w ocenie zarówno obiektywnej, z użyciem wielokrotnego testu latencji snu (*multiple sleep latency test*, MSLT) lub testu utrzymania czuwania (*maintenance of wakefulness test*, MWT), jak i subiektywnej, dokonywanej przez pacjenta za pomocą Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS). W metaanalizie danych z RCT oceniających skuteczność leczenia narkolepsji stwierdzono, że w trakcie stosowania modafinilu wydłużenie średniej latencji snu w MWT wynosi 1,85 min, a średni spadek wyniku w skali ESS – 2,37 pkt (Lehert i Falissard, 2018). Wskazuje to, że w przypadku patologicznej senności w narkolepsji modafinil należy do najskuteczniejszych leków.

Dodatkowo amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zarejestrowała modafinil do leczenia nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym (OBS) oraz pracą zmianową. Na szczególną uwagę, z co najmniej trzech powodów, zasługuje rejestracja w bezdechu sennym. Po pierwsze, ma ona znaczenie dla pacjentów cierpiących z powodu nadmiernej senności występującej pomimo właściwego leczenia OBS. Po drugie, lekarze innych specjalizacji niż medycyna snu mogą być zainteresowani modafinilem ze względu na potencjalnie mniejsze działania niepożądane i mniejsze interakcje z lekami, które stosują. To istotne, ponieważ bezdech senny występuje u blisko 50% otyłych mężczyzn i kobiet, do 70% chorych z cukrzycą typu 2 i 30–40% z opornym na leczenie nadciśnieniem tętniczym, 40–50% osób z udarem niedokrwiennym mózgu lub zawałem serca i około 20%



Ryc. 1. Potencjalne mechanizmy wyjaśniające skuteczność modafinilu w leczeniu nadmiernej senności i zaburzeń psychicznych

pacjentów kwalifikowanych do zabiegów chirurgicznych (Finkel *et al.*, 2009). W zaburzeniach psychicznych częstość OBS również jest wysoka: około 18% w depresji, 21% w chorobie afektywnej dwubiegunowej (ChAD) i 15–48% w schizofrenii (Szaulińska *et al.*, 2015). Po trzecie wreszcie, rejestracja w bezdechu sennym jest ważna ze względu na większe bezpieczeństwo kardiologiczne modafinilu w porównaniu ze związkami amfetaminopodobnymi. Chorzy z bezdechem sennym często są obciążeni kardiologicznie. Trudności terapeutyczne związane ze współwystępowaniem schorzeń układu krążenia napotykać także lekarze leczący inne grupy pacjentów – chorych na ChAD lub schizofrenię. W 2010 roku w komunikacie Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) działającego przy EMA stwierdzono jednak niekorzystny stosunek korzyści do ryzyka w leczeniu nadmiernej senności związanej z OBS w normalnych warunkach stosowania modafinilu (European Medicines Agency, 2010). Oznacza to, że podstawową formą leczenia nadmiernej senności w bezdechu sennym powinno być używanie aparatów utrzymujących dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych albo leczenie chirurgiczne.

W porównaniu z innymi lekami psychostymulującymi modafinil ma niewielki – ale nie zerowy – potencjał uzależniający (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Uzależnienie jest rzadko obserwowane w praktyce klinicznej, a wspomniany potencjał może wynikać z faktu, że przy stosowaniu dużych dawek silny efekt stymulujący utrzymuje się krótko, przez 60–100 min po podaniu leku (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Rzadkim, ale groźnym powikłaniem są reakcje skórne: zespół Stevensa–Johnsona, toksyczna nekroliza skórna czy polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (Hashemian i Farhadi, 2020).

Modafinil jest metabolizowany w wątrobie poprzez CYP3A4, który łagodnie indukuje, zwiększając metabolizm własny i innych leków tak metabolizowanych: escitalopramu, sertraliny, fluoksetyny, wenlafaksyny, aripiprazolu. Wpływ modafinilu na metabolizm wątrobowy leków z udziałem CYP3A4 jest jednak niewielki i najprawdopodobniej pozbawiony istotnych następstw klinicznych (Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan, 2021). Pacjentki przyjmujące doustne leki antykoncepcyjne należy poinformować, że w trakcie terapii modafinilem powinny stosować dodatkowe metody antykoncepcji. W przypadku jednoczesnego podawania silnych induktorów enzymów CYP3A4, np. karbamazepiny, może dochodzić do spadku stężenia modafinilu w osoczu (Rowland *et al.*, 2018). Ponadto modafinil łagodnie hamuje CYP2C19, w związku z czym może zwiększać stężenie niektórych leków przeciwzakrzepowych, np. warfaryny. U chorych leczonych warfaryną trzeba regularnie kontrolować czas protrombinowy przez 2 miesiące po włączeniu lub zmianie dawkowania modafinilu (Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan, 2021). Innymi lekami, których eliminacja może być zmniejszona w trakcie leczenia modafinilem, są diazepam, propranolol i omeprazol, ale wydaje się, iż jest to interakcja

nieistotna klinicznie (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). U osób z niską aktywnością CYP2D6, stanowiących około 10% populacji europejskiej, szlak metaboliczny CYP2C19 odgrywa także rolę w metabolizmie trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych (TLPD) oraz inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI), których dawki mogą wymagać zmniejszenia (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Potencjalne zwiększenie stężenia TLPD po rozpoczęciu stosowania modafinilu może się przekładać na wyższe ryzyko poważnych powikłań: zaburzeń rytmu serca, wzrostu lub spadku ciśnienia tętniczego, utraty przytomności, napadów drgawkowych, wzrostu ciśnienia śródgałkowego u chorych z jaskrą, zatrzymania moczu.

Omawiany lek w 60% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami, i jest wydalany w największym stopniu przez nerki. Okres półtrwania eliminacji wynosi 12–15 godzin, a u osób z uszkodzeniem wątroby lub nerek i u ludzi starszych może być wydłużony. U chorych z marskością wątroby klirens modafinilu spada o około 60% (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Przedawkowanie zdarza się sporadycznie, toksyczność zagrażająca życiu występuje rzadko, dotychczas nie odnotowano śmierci spowodowanej intoksykacją (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Efekt przedawkowania jest zazwyczaj łagodny, a wśród objawów dominują tachykardia, bezsenność, agitacja, zawroty głowy i lęk (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). U osób, które przyjęły dawkę powyżej 1000 mg, pojawiały się dyskinezy, prawdopodobnie za sprawą efektu dopaminergicznego (Reinert i Dunn, 2019). Opisano przypadek 15-latkii, która intencjonalnie przyjęła 5 g modafinilu. Po zażyciu zgłaszała ból głowy i brzucha oraz nudności, w zapisie EKG stwierdzono tachykardię i wydłużony odstęp QTc. Obserwowano też dyskinezy, a pacjentka nie była w stanie zasnąć przez kolejną dobę. Opisano ponadto przypadek 17-latkii, która po przyjęciu 12 g modafinilu wymagała hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii z uwagi na wystąpienie zaburzeń świadomości w przebiegu encefalopatii spowodowanej intoksykacją. Po wypisie pacjentka prezentowała objawy psychotyczne w postaci omamów wzrokowych i słuchowych. W badaniu rezonansu magnetycznego stwierdzono zmniejszenie objętości mózgu, poszerzenie układu komorowego i atrofię kory (Şahan i Bölükbaşı, 2019).

Początkowa dawka dobową modafinilu zalecana w leczeniu narkolepsji wynosi 200 mg. Lek można podawać raz dziennie (rano) albo w 2 dawkach podzielonych (rano i wczesnym popołudniem). W razie niewystarczającej odpowiedzi klinicznej dawkę można zwiększyć do 400 mg. U chorych z ciężkim uszkodzeniem wątroby należy zmniejszyć dawkę o połowę. Także u osób w podeszłym wieku lek trzeba stosować ostrożnie, rozpoczynając od 100 mg (Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan, 2021). Nie powstały dotąd silne rekomendacje określające dawki modafinilu w leczeniu nadmiernej senności w zaburzeniach psychicznych. Leczenie powinno się więc rozpoczynać od najniższej dawki (100 mg/dobę), którą w przypadku braku skuteczności stopniowo zwiększa się do dawki maksymalnej 400 mg/dobę.

MODAFINIL W LECZENIU DEPRESJI

Depresja negatywnie wpływa na codzienne funkcjonowanie zawodowe i osobiste chorych i jest jedną z głównych przyczyn niepełnosprawności w odniesieniu do liczby lat życia utraconych z powodu choroby (Goss *et al.*, 2013). Około ¾ pacjentów z depresją doświadcza zmęczenia, braku energii i zaburzeń snu. Zdarza się też, że niektóre leki przeciwdepresyjne powodują podobne działania niepożądane. Ponadto są to najczęstsze objawy rezydualne depresji, występujące mimo adekwatnego leczenia (Goss *et al.*, 2013).

Głównym celem leczenia depresji jest uzyskanie remisji objawów i powrót pacjenta do dobrego funkcjonowania. Pełne ustąpienie objawów podczas monoterapii lekiem przeciwdepresyjnym osiąga się tylko u 25–35% chorych. W badaniu STAR*D po zastosowaniu pierwszego leku przeciwdepresyjnego (citalopramu) remisję stwierdzono u około ¼ pacjentów. Kolejne 4 próby leczenia lekami przeciwdepresyjnymi z różnych klas, także z uwzględnieniem psychoterapii (poznawczo-behawioralnej – *cognitive behavioural therapy*, CBT), pozwoliły na osiągnięcie remisji u ⅓ chorych (Rush *et al.*, 2006). Dane te skłaniają do poszukiwania metod optymalizacji leczenia.

Wytyczne Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego (American Psychiatric Association, 2000), mimo braku dostatecznych dowodów z badań klinicznych, dopuszczają zastosowanie leków z grupy psychostymulantów, w tym modafinilu, jako potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego. Autorzy wytycznych nie precyzują, w jakiej dawce modafinil powinien być podawany. W badaniach klinicznych oceniano dawki z przedziału 100–400 mg.

W dotychczasowych badaniach potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego przy użyciu modafinilu wiązała się z poprawą w zakresie objawów depresyjnych. Goss i wsp. (2013) w przeglądzie systematycznym z metaanalizą analizowali 4 badania kliniczne oceniające potencjalizację leczenia depresji jednobiegunowej i 2 badania dotyczące depresji w przebiegu zaburzeń dwubiegunowych. W porównaniu z placebo w grupach modafinilu obserwowano istotny wzrost odsetka remisji – wyników ≤ 7 pkt w Skali Depresji Hamiltona (Hamilton Depression Rating Scale, HDRS). Jednak w ocenie odpowiedzi na leczenie definiowanej jako duża lub bardzo duża poprawa w Skali Ogólnego Wrażenia Klinicznego (Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I) nie stwierdzono istotnej statystycznie różnicy. Analizy wpływu modafinilu na zmęczenie dokonano łącznie dla wszystkich 6 badań, natomiast analiza wpływu na nadmierną senność obejmowała 5 badań. W zestawieniu z placebo wykazano istotny wpływ leku na zmniejszenie zmęczenia i nieistotną statystycznie różnicę w redukcji nadmiernej senności. Autorzy zwracają uwagę, że powyższa rozbieżność może być spowodowana różnicą w metodologii porównywanych badań. Dodatkowo wyniki z pierwszego tygodnia stosowania potencjalizacji modafinilem wskazują na poprawę w zakresie zarówno zmęczenia, jak i nadmiernej senności. W 2 badaniach (DeBattista *et al.*, 2003; Fava *et al.*, 2005) uzyskano

poprawę dotyczącą zmęczenia i senności ocenianych w skalach Fatigue Severity Scale (FSS) i ESS. W badaniu DeBattisty i wsp. (2003) stosowano modafinil w dawkach 100–400 mg (w zależności od tolerancji i skuteczności) przez 6 tygodni. Uczestnikami badania były osoby z wywiadem depresji, które osiągnęły częściową poprawę w trakcie leczenia lekiem przeciwdepresyjnym. Częściową poprawę definiowano jako utrzymywanie się objawów rezydualnych depresji (wynik w skali Hamiltona >16 pkt) oraz skargi na nadmierną senność, zmęczenie lub zmniejszenie czujności w ciągu dnia. W badaniu Favy i wsp. (2005) stosowano dawkę 200 mg w trakcie 8-tygodniowej obserwacji. W badaniu wzięły udział osoby z rozpoznaniem depresji z częściową odpowiedzią na leczenie SSRI w monoterapii. Kryteriami włączenia były: wynik w skali Hamiltona wynoszący 14–26 pkt, wynik w ESS ≥ 10 pkt, a w skali FSS ≥ 4 pkt (Fava *et al.*, 2005). Dokonano analizy retrospektywnej obu wyżej wymienionych badań randomizowanych. Autorzy wskazują, że modafinil może być skutecznym i dobrze tolerowanym lekiem stosowanym w potencjalizacji leczenia przeciwdepresyjnego u chorych z częściową odpowiedzią na SSRI (Fava *et al.*, 2007).

Zmęczenie i senność są nie tylko częstymi objawami rezydualnymi depresji, ale również jedną z głównych przyczyn zaprzestania przyjmowania leków przeciwdepresyjnych. Potencjalizacja leczenia modafinilem, zmniejszającym nasilenie zmęczenia i senności, może pozwolić na osiągnięcie remisji zarówno dzięki ustąpieniu objawów rezydualnych, jak i poprawie współpracy chorych. Dodatkowo w otwartym badaniu klinicznym (*open-label study*) wykazano, że modafinil może mieć właściwości prokognitywne u pacjentów z depresją w zakresie funkcji wykonawczych (DeBattista *et al.*, 2004). Badanie przeprowadzono w grupie 35 osób (31 ukończyło badanie), a modafinil podawano w dawkach 100–400 mg w połączeniu z lekiem przeciwdepresyjnym. Kryteriami włączenia były rozpoznanie depresji i częściowa odpowiedź na leczenie przeciwdepresyjne. Badani przyjmowali różne leki przeciwdepresyjne: wenlafaksynę, citalopram, sertralinę, fluoksetynę, paroksetynę, dezypraminę, mirtazapinę, trazodon. Funkcje poznawcze badano po 4 tygodniach za pomocą testu interferencji Stroopa, testu łączenia punktów A i B, testu powtarzania cyfr (Digit Span Forward and Backward Test) ze Skali Inteligencji Wechslera dla Dorosłych (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS-III) i testu powtarzania ciągów literowo-liczbowych z WAIS-III (Letter-Number Sequencing Test). Istotną statystycznie różnicę stwierdzono wyłącznie w teście Stroopa.

Korzyści z przyjmowania modafinilu przez pacjentów z depresją mogą zatem polegać nie tylko na potencjalizacji leczenia objawów depresyjnych, ale też na poprawie funkcjonowania poznawczego w zakresie funkcji wykonawczych (DeBattista *et al.*, 2004). Potencjalizacja leczenia przeciwdepresyjnego modafinilem nie jest jednak uważana za skuteczną formę farmakoterapii depresji lekoopornej.

W badaniu Dunlopa i wsp. (2007) modafinil w dawce 200 mg dodawano do leku z grupy SSRI na początkowym etapie leczenia epizodu depresyjnego z objawami zmęczenia

i senności. Uczestnikami były osoby, u których rozpoznano epizod depresyjny (pierwszy lub powtórny) według klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego DSM-IV (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*). Z badania wykluczono osoby z rozpoznaniem depresji lekoopornej, ChAD, zaburzeń psychotycznych i uzależnienia od substancji psychoaktywnych. U 2 uczestników pojawiły się lub nasiliły myśli samobójcze, co skutkowało przedwczesnym zakończeniem badania. Autorzy zwrócili uwagę na potencjalne ryzyko wystąpienia zwiększonego napędu przed poprawą nastroju (Dunlop *et al.*, 2007). Stosując modafinil poza wskazaniami rejestracyjnymi, należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści, jakie może odnieść pacjent. Użycie modafinilu wydaje się uzasadnione u wybranych chorych z objawami apatii, nadmiernej senności i/lub zaburzeń w zakresie funkcji poznawczych (Urban i Cubała, 2020).

MODAFINIL W LECZENIU DEPRESJI W PRZEBIEGU ChAD

Epizody depresyjne są najdłużej trwającą fazą ChAD. U pacjentów z ChAD typu I objawy depresji występują przez ponad 30% życia od momentu zachorowania, a u osób z ChAD typu II – przez ponad 50%. Stosunek częstości epizodów depresji do epizodów manii/hipomanii w ChAD typu I wynosi 4:1, w typie II jest kilkukrotnie większy (Rybakowski *et al.*, 2015).

Opublikowane standardy Światowej Federacji Towarzystw Psychiatrii Biologicznej (World Federation of Societies of Biological Psychiatry, WFSBP) oraz Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) rekomendują modafinil jako jedną z opcji potencjalizacji leczenia ciężkiego epizodu depresji w przebiegu ChAD typu I w trzeciej linii leczenia. Zalecane są niskie dawki, 100–200 mg/dobę. Z kolei w przebiegu ChAD typu II modafinil nie jest rekomendowany.

W swoim randomizowanym badaniu klinicznym Frye i wsp. (2007) badali pacjentów z rozpoznaniem epizodu depresyjnego w przebiegu ChAD typu I lub II niewykazujących adekwatnej odpowiedzi na leczenie lekami normotymicznymi (lit, karbamazepina, lamotrygina, walproina i atypowe leki przeciwpsychotyczne). Część uczestników dodatkowo przyjmowała leki przeciwdepresyjne. Pacjentom przez 6 tygodni podawano modafinil w dawce 100–200 mg ($n = 41$) lub placebo ($n = 44$). Potencjalizacja modafinilem wiązała się z redukcją nasilenia objawów depresyjnych. Ponadto, mimo że modafinil zwiększa aktywność dopaminergiczną, nie zaobserwowano wzrostu odsetka zmiany fazy z depresyjnej na hipomaniakalną lub maniakalną w grupie przyjmującej lek (zmiana nastąpiła u 6 osób w grupie modafinilu i 5 w grupie placebo) (Frye *et al.*, 2007).

Liczba dotychczasowych badań klinicznych z zastosowaniem modafinilu jako potencjalizacji leczenia ChAD jest mała. Należy zwrócić uwagę, że dawki leku badane w ChAD są niższe niż w badaniach dotyczących innych wskazań (np. narkolepsji) i wynoszą 100–200 mg. Mimo

danych wskazujących na to, że ryzyko zmiany fazy jest niskie (Urban i Cubała, 2020), użycie modafinilu w ChAD może się wiązać z ryzykiem wystąpienia objawów maniakalnych (Stahl, 2008). Potencjalizacja leczenia ChAD modafinilem jest uzasadniona tylko w przypadku znacznej przewagi korzyści nad ryzykiem, czyli przy ciężkim nasileniu senności lub zmęczenia i po wykluczeniu innych, potencjalnie odwracalnych przyczyn tych objawów, np. OBS.

MODAFINIL W LECZENIU SCHIZOFRENII

Schizofrenia to jedna z najcięższych chorób psychicznych, mogąca znacznie zaburzyć funkcjonowanie chorego. Podstawą leczenia są leki przeciwpsychotyczne. Obecnie brak jednoznacznych przesłanek wskazujących na korzyści, jakie pacjentom ze schizofrenią mogłaby przynieść terapia modafinilem. Dodatkowo z uwagi na ryzyko zaostrzenia objawów psychotycznych należy zachować szczególną rozwagę przed włączeniem modafinilu. Badania nad skutecznością leku w schizofrenii są nieliczne i opierają się na niewielkich grupach, co utrudnia jednoznaczną ocenę potencjalnej przydatności.

W schizofrenii modafinil oceniano głównie pod kątem redukcji nasilenia objawów negatywnych, poprawy funkcji poznawczych (m.in. uwagi), zmniejszenia senności i zmęczenia. Nie zaobserwowano poprawy ogólnego stanu psychicznego mierzonego za pomocą Krótkiej Skali Oceny Psychiatrycznej (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS) (Ortiz-Orendain *et al.*, 2019; Pierre *et al.*, 2007). W jednym z badań stwierdzono poprawę w zakresie objawów negatywnych mierzonych przy użyciu Skali Oceny Objawów Negatywnych (Scale for the Assessment of Negative Symptoms, SANS) (Shafti i Akbari, 2016). W innych pracach poprawy nie odnotowano (Kumar, 2008; Pierre *et al.*, 2007; Sevy *et al.*, 2005). Wpływ modafinilu na funkcje poznawcze pacjentów ze schizofrenią wymaga zatem dalszych badań.

Opublikowano pojedyncze doniesienia o zaostrzeniu objawów psychotycznych w trakcie terapii modafinilem (Ortiz-Orendain *et al.*, 2019; Spence *et al.*, 2005), co sugeruje, że w schizofrenii modafinil może być rozważany tylko w leczeniu pojedynczych pacjentów, w celu redukcji wybranych objawów. Potencjalizacja leczenia przeciwpsychotycznego modafinilem nie jest skuteczną metodą postępowania w standardowych warunkach terapii.

MODAFINIL W LECZENIU ZESPOŁU NADPOBUDLIWOŚCI RUCHOWEJ Z DEFICYTEM UWAGI

Zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi (*attention-deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) charakteryzuje się zaburzeniami uwagi, impulsywnością i nadmierną aktywnością ruchową. Rozpowszechnienie ADHD w grupie dorosłych wynosi 2,5%. Początek objawów musi nastąpić nie później niż w 7. roku życia, przy czym diagnoza może zostać postawiona później. Wśród oddziaływań nefarmakologicznych wymienia się

terapię behawioralną, poznawczo-behawioralną, neurofeedback i treningi rodzinne. W razie ich nieskuteczności trzeba rozważyć leczenie farmakologiczne, które przynosi istotne korzyści nawet u 80% pacjentów (Wolraich *et al.*, 2019). Do leków wykorzystywanych w leczeniu ADHD w Polsce należą metylofenidat i atomoksetyna, a w dalszej kolejności – bupropion, jeśli leki stymulujące, będące skuteczniejszą formą terapii, są źle tolerowane.

W badaniu porównawczym modafinilu w dawce maksymalnej 400 mg, deksroamfetaminy w dawce 40 mg i placebo u 21 dorosłych pacjentów z rozpoznaniem ADHD wykazano skuteczność zarówno modafinilu, jak i deksroamfetaminy w redukcji objawów zaburzenia (Kumar, 2008; Taylor i Russo, 2000). Oba leki były ogólnie dobrze tolerowane. Jednak w metaanalizie opublikowanej w 2018 roku nie stwierdzono skuteczności modafinilu *versus* placebo w redukcji objawów ADHD u dorosłych – korzystne działanie wykazano tylko dla metylofenidatu, bupropionu, amfetaminy i atomoksetyny (Cortese *et al.*, 2018). Wśród dorosłych modafinil był gorzej tolerowany niż placebo, natomiast w grupie dzieci i młodzieży okazał się skuteczniejszy niż placebo.

Pacjenci z ADHD mogą czerpać korzyści z terapii modafinilem w zakresie redukcji objawów, lek jest potencjalnie skuteczniejszy wśród dzieci i młodzieży niż osób dorosłych. Dostępne dane wskazują na możliwość użycia modafinilu w terapii ADHD, gdy leki pierwszego wyboru (metylofenidat, atomoksetyna) są źle tolerowane.

MODAFINIL W LECZENIU UZALEŻNIENIA OD KOKAINY

Kokaina to wysoce uzależniająca substancja wytwarzana z liści krasnodrzewu pospolitego. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (World Health Organization, WHO) w 2014 roku kokainę używało blisko 14–21 milionów ludzi na całym świecie (United Nations Office on Drugs and Crime, 2014). Polska należy do krajów o niskim odsetku stosowania kokainy, wynoszącym około 0,2–0,8% (Girczys-Poledniok *et al.*, 2016). Pomimo licznych badań nad farmakoterapią uzależnienia od kokainy żaden lek nie okazał się dotychczas skuteczny. Leczenie opiera się na CBT. Badania kliniczne wykazały, że do 30% pacjentów utrzymuje abstynencję w trakcie terapii, natomiast po jej zakończeniu większość pacjentów używa kokainy, nie mogąc oprzeć się pragnieniu doznania euforii i głodowi narkotykowemu. Konieczne jest więc poszukiwanie skutecznych opcji farmakologicznych, które mogłyby znaleźć zastosowanie w połączeniu z CBT (Sangroula *et al.*, 2017).

Poprzez blokowanie transportera wychwytu zwrotnego dopaminy i akumulację dopaminy w przestrzeni synaptycznej kokaina powoduje wzrost stężenia dopaminy działającej na receptory dopaminergiczne. Skutkuje to przejściowym zwiększeniem transmisji dopaminergicznej. Dodatkowo sugeruje się, że hipokretyny są zaangażowane w złożony proces powstawania uzależnienia od środków

psychoaktywnych (Zawilska *et al.*, 2010). Modafinil hamuje transporter dopaminy i wzmacnia aktywność histaminergiczną zależną od układu hipokretynowego (Sangroula *et al.*, 2017). Synergizm mechanizmów działania obu substancji może zostać wykorzystany w leczeniu uzależnienia od kokainy. Korzystny profil farmakologiczny i niski potencjał uzależniający modafinilu oraz brak interakcji z kokainą sprawiają, że lek może okazać się użyteczny u osób uzależnionych (Martínez-Raga *et al.*, 2008).

Dane z 11 badań klinicznych analizowanych przez Sangroula i wsp. (2017) dotyczyły łącznie 896 uczestników. W analizowanych badaniach modafinil podawano średnio przez 6,7 ± 1,9 tygodnia. Dawkowanie było zróżnicowane, w większości badań z placebo porównywano dawkę 400 mg. Wyniki wskazują na brak dostatecznych danych potwierdzających skuteczność modafinilu w terapii uzależnienia od kokainy w zakresie utrzymania abstynencji i pozostawania pacjentów w leczeniu. Jednak autorzy zwracają uwagę, że w analizie zawężonej do 6 badań klinicznych przeprowadzonych w USA (liczba uczestników: 669) w grupach modafinilu wykazano wyższy odsetek abstynencji niż w grupach placebo. Ponadto osoby zażywające modafinil utrzymały abstynencję od kokainy dłużej od osób przyjmujących placebo. Autorzy podkreślają, że nie wykazano charakterystycznych działań niepożądanych modafinilu w porównaniu z placebo. Według badaczy użycie modafinilu u pacjentów uzależnionych od kokainy oraz mających inne wskazania do zastosowania leku, takie jak narkolepsja czy obturacyjny bezdech senny, może przynieść korzyści (Sangroula *et al.*, 2017).

Wybrane randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność modafinilu w leczeniu zaburzeń psychicznych przedstawiono w tab. 1.

PODSUMOWANIE

Modafinil jest zarejestrowany w Europie tylko do leczenia narkolepsji. Stosowanie leku w innych wskazaniach wymaga starannego rozważenia korzyści i ryzyka.

Choć w warunkach standardowej terapii stosowanie modafinilu w leczeniu zaburzeń psychicznych nie jest wskazane, może on być pomocny i zmniejszać cierpienie chorych przy ciężkim nasileniu objawów w wybranych zaburzeniach. Obawami zaburzeń psychicznych najlepiej reagującymi na leczenie modafinilem są nadmierna senność, przewlekłe zmęczenie i zaburzenia funkcji poznawczych.

Lek jest zarejestrowany przez FDA do leczenia nadmiernej senności związanej z obturacyjnym bezdechem sennym i pracą zmianową, w Europie natomiast nie ma rejestracji w powyższych wskazaniach.

Modafinil może być rozważany jako potencjalizacja leczenia depresji i epizodów depresyjnych w przebiegu ChAD typu I, w których był dotąd stosowany w dawce 100–200 mg/dobę podawanej rano lub w 2 dawkach podzielonych: rano i wczesnym popołudniem. U chorych z zaburzeniami nastroju lek może redukować objawy depresyjne

Badanie	Rozpoznanie	Liczba badanych probantów	Leczenie	Potencjalizacja leczenia	Czas trwania badania
DeBattista <i>et al.</i> , 2003	Depresja	<i>N</i> = 138	Leki przeciwdepresyjne (głównie SSRI)	Modafinil (100–400 mg/dobę)	6 tygodni
Fava <i>et al.</i> , 2005	Depresja	<i>N</i> = 311	SSRI	Modafinil (200 mg/dobę)	8 tygodni
Dunlop <i>et al.</i> , 2007	Depresja	<i>N</i> = 73	SSRI	Modafinil (200 mg/dobę)	6 tygodni
Abolfazli <i>et al.</i> , 2011	Depresja	<i>N</i> = 46	Fluoksetyna	Modafinil (400 mg/dobę)	6 tygodni
Frye <i>et al.</i> , 2007	ChAD, epizod depresyjny	<i>N</i> = 85	Lit, olanzapina, kwas walproinowy	Modafinil (400 mg/dobę)	6 tygodni
Anderson <i>et al.</i> , 2009	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 210	Modafinil (200 lub 400 mg/dobę)		12 tygodni
Dackis <i>et al.</i> , 2012	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 210	Modafinil (200 lub 400 mg/dobę)		8 tygodni
Dackis <i>et al.</i> , 2005	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 62	Modafinil (400 mg/dobę)		8 tygodni
Kampman <i>et al.</i> , 2015	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 94	Modafinil (300 mg/dobę)		8 tygodni
Karila <i>et al.</i> , 2016	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 27	Modafinil (200–400 mg/dobę)		3 miesiące
McRae-Clark, 2018	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 59	Modafinil (brak informacji o dawce)		3 dni
Morgan <i>et al.</i> , 2010	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 20	Modafinil (100–400 mg/dobę)		16 dni
Morgan <i>et al.</i> , 2016	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 57	Modafinil (100–400 mg/dobę)		54 dni
Schmitz <i>et al.</i> , 2014	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 36	Modafinil (200–400 mg/dobę)		12 tygodni
Schmitz <i>et al.</i> , 2012	Uzależnienie od kokainy	<i>N</i> = 36	Modafinil (200–400 mg/dobę)		12 tygodni
Arabi <i>et al.</i> , 2012	Schizofrenia	<i>N</i> = 46	Risperidon	Modafinil (200 mg/dobę)	8 tygodni
Freudenreich <i>et al.</i> , 2009	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	<i>N</i> = 35	Klozapina	Modafinil (50–300 mg/dobę)	8 tygodni
Kumar <i>et al.</i> , 2010	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	<i>N</i> = 34	Klozapina	Modafinil (100–200 mg/dobę)	9 tygodni
Lees <i>et al.</i> , 2017	Schizofrenia	<i>N</i> = 74	Leki przeciwpsychotyczne II generacji	Modafinil (200 mg/dobę)	4 tygodnie
Lohr <i>et al.</i> , 2013	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	<i>N</i> = 24	Leki przeciwpsychotyczne II generacji	Modafinil (50–200 mg/dobę)	8 tygodni
Michalopoulou <i>et al.</i> , 2015	Schizofrenia	<i>N</i> = 49	Leki przeciwpsychotyczne	Modafinil (200 mg/dobę)	2 tygodnie
Pierre <i>et al.</i> , 2007	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	<i>N</i> = 21	Leki przeciwpsychotyczne, leki przeciwdepresyjne	Modafinil (100–200 mg/dobę)	8 tygodni
Prasuna i Sudhakar, 2015	Schizofrenia, zaburzenia urojeniowe, ostre zaburzenia psychiatryczne, depresja psychiatryczna, mania psychiatryczna	<i>N</i> = 72	Leki przeciwpsychotyczne II generacji	Modafinil (200 mg/dobę)	12 tygodni
Sevy <i>et al.</i> , 2005	Schizofrenia, zaburzenia schizoafektywne	<i>N</i> = 24	Leki przeciwpsychotyczne II generacji	Modafinil (100–200 mg/dobę)	8 tygodni
Shafiq i Akbari, 2016	Schizofrenia	<i>N</i> = 50	Haloperidol	Modafinil (200 mg/dobę)	8 tygodni
Spence <i>et al.</i> , 2005	Schizofrenia	<i>N</i> = 19	Leki przeciwpsychotyczne	Modafinil – pojedyncza dawka 100 mg	1 tydzień
Amiri <i>et al.</i> , 2008	ADHD	<i>N</i> = 30	Modafinil (200–300 mg/dobę)		6 tygodni
Arnold <i>et al.</i> , 2014	ADHD	<i>N</i> = 264	Modafinil (255–510 mg/dobę)		9 tygodni
Biederman <i>et al.</i> , 2006	ADHD	<i>N</i> = 197	Modafinil (300–400 mg/dobę)		4 tygodnie
Greenhill <i>et al.</i> , 2006	ADHD	<i>N</i> = 133	Modafinil (170–424 mg/dobę)		9 tygodni
Kahbazi <i>et al.</i> , 2009	ADHD	<i>N</i> = 23	Modafinil (200–300 mg/dobę)		6 tygodni
Rugino i Samscock, 2003	ADHD	<i>N</i> = 13	Modafinil (200–300 mg/dobę)		6 tygodni
Taylor i Russo, 2000	ADHD	<i>N</i> = 22	Modafinil (50–400 mg/dobę)		2 tygodnie
Swanson <i>et al.</i> , 2006	ADHD	<i>N</i> = 126	Modafinil (340–425 mg)		7 tygodni

ADHD – *attention-deficit/hyperactivity disorder*, zespół nadpobudliwości ruchowej z deficytem uwagi; **ChAD** – choroba afektywna dwubiegunowa; **SSRI** – *selective serotonin reuptake inhibitors*, selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny.

Tab. 1. Wybrane randomizowane badania kliniczne oceniające skuteczność modafinilu w leczeniu zaburzeń psychicznych (na podstawie przeglądów systematycznych: Cortese *et al.*, 2018; Goss *et al.*, 2013; Ortiz-Orendain *et al.*, 2019; Sangroula *et al.*, 2017)

i zmęczenie, potencjalizować leczenie i pomagać w uzyskaniu remisji. U dzieci i młodzieży z ADHD modafinil w dawce do 400 mg/dobę, przyjmowany rano lub w 2 dawkach podzielonych: rano i wczesnym popołudniem, może redukować objawy zaburzenia.

Dotychczasowe badania kliniczne dotyczące modafinilu w leczeniu schizofrenii, nieliczne i przeprowadzone z użyciem niskich dawek – 100–200 mg/dobę, nie wskazują na korzyści dla pacjenta. Ponadto w trakcie stosowania leku możliwe jest zaostrzenie objawów psychiatrycznych.

Wyniki badań nad efektywnością modafinilu w dawkach do 400 mg u pacjentów z uzależnieniem od kokainy wskazują, że leczenie modafinilem nie jest interwencją o wysokiej skuteczności. Ze względu na brak skutecznych metod farmakoterapii uzależnienia od kokainy można rozważyć modafinil jako uzupełnienie programów terapeutycznych. Należy podkreślić, że badania nad zastosowaniem modafinilu w zaburzeniach psychicznych są nieliczne, a badane grupy – heterogenne. Lek nie został dotąd zarejestrowany do leczenia żadnego zaburzenia psychicznego, chociaż naukowe towarzystwa psychiatryczne rekomendują go w pojedynczych wskazaniach.

Konflikt interesów

Przygotowanie pracy zostało wsparte przez firmę Aflofarm – producenta leku modafinil. Autorzy zostali zaproszeni jako wykładowcy do udziału w szkoleniach na temat modafinilu planowanych przez firmę Aflofarm, za które otrzymają wynagrodzenia.

Piśmiennictwo

- Abolfazli R, Hosseini M, Ghanizadeh A et al.: Double-blind randomized parallel-group clinical trial of efficacy of the combination fluoxetine plus modafinil versus fluoxetine plus placebo in the treatment of major depression. *Depress Anxiety* 2011; 28: 297–302.
- American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders, Revised: Diagnostic and Coding Manual. American Academy of Sleep Medicine, Chicago, Illinois 2001.
- American Psychiatric Association: Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). *Am J Psychiatry* 2000; 157 (Suppl): 1–45.
- Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M et al.: Modafinil as a treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32: 145–149.
- Anderson AL, Reid MS, Li SH et al.: Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2009; 104: 133–139.
- Arbabi M, Bagheri M, Rezaei F et al.: A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2012; 220: 591–598.
- Arnold VK, Feifel D, Earl CQ et al.: A 9-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding study to evaluate the efficacy and safety of modafinil as treatment for adults with ADHD. *J Atten Disord* 2014; 18: 133–144.
- Biederman J, Swanson JM, Wigal SB et al.: A comparison of once-daily and divided doses of modafinil in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, double-blind, and placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 727–735.
- Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan. Available from: <https://baza-lekow.com.pl/actimodan-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie/> [cited: 2 July 2021].
- Cortese S, Adamo N, Del Giovane C et al.: Comparative efficacy and tolerability of medications for attention-deficit hyperactivity disorder in children, adolescents, and adults: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Psychiatry* 2018; 5: 727–738.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *J Subst Abuse Treat* 2012; 43: 303–312.
- Dackis CA, Kampman KM, Lynch KG et al.: A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology* 2005; 30: 205–211.
- DeBattista C, Doghranji K, Menza MA et al.: 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: 1057–1064.
- DeBattista C, Lembke A, Solvason HB et al.: A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 87–90.
- Dunlop BW, Crits-Christoph P, Evans DL et al.: 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: 614–619.
- European Medicines Agency: Meeting highlights from the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) 19–22 July 2010. 2010. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-committee-medical-products-human-use-chmp-19-22-july-2010> [cited: 2 July 2021].
- 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: 85–93.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C et al.: Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry* 2007; 19: 153–159.
- Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H et al.: Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med* 2009; 10: 753–758.
- Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA et al.: Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry* 2009; 70: 1674–1680.
- Frye MA, Grunze H, Suppes T et al.: A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1242–1249.
- Girczys-Poledniok K, Pudlo R, Jarzab M et al.: Kokaina – charakterystyka i uzależnienie. *Med Pr* 2016; 67: 537–544.
- Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG et al.: Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry* 2013; 74: 1101–1107.
- Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006; 45: 503–511.
- Hashemian SM, Farhadi T: A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care. *J Drug Assess* 2020; 9: 82–86.
- Kahbazi M, Ghoreishi A, Rahiminejad F et al.: A randomized, double-blind and placebo-controlled trial of modafinil in children and adolescents with attention deficit and hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 2009; 168: 234–237.
- Kampman KM, Lynch KG, Pettinati HM et al.: A double blind, placebo controlled trial of modafinil for the treatment of cocaine dependence without co-morbid alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend* 2015; 155: 105–110.
- Karila L, Leroy C, Dubol M et al.: Dopamine transporter correlates and occupancy by modafinil in cocaine-dependent patients: a controlled study with high-resolution PET and [¹¹C]-PE2I. *Neuropsychopharmacology* 2016; 41: 2294–2302.
- Kumar R: Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803–1839.
- Kumar S, Tharyan P, Thomas N et al.: Modafinil for clozapine induced adverse effects in people with schizophrenia and schizoaffective disorder in remission: a randomized, placebo-controlled trial stopped early for harms. 8th Winter Symposium on Evidence Informed Healthcare; 2010 Jan 11–14; Vellore, India. Vellore, India 2010.
- Lees J, Michalopoulou PG, Lewis SW et al.: Modafinil and cognitive enhancement in schizophrenia and healthy volunteers: the effects of test battery in a randomised controlled trial. *Psychol Med* 2017; 47: 2358–2368.
- Leher P, Falissard B: Multiple treatment comparison in narcolepsy: a network meta-analysis. *Sleep* 2018; 41: zsy185.

- Lohr JB, Liu L, Caligiuri MP et al.: Modafinil improves antipsychotic-induced parkinsonism but not excessive daytime sleepiness, psychiatric symptoms or cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res* 2013; 150: 289–296.
- Martínez-Raga J, Knecht C, Cepeda S: Modafinil: a useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies. *Curr Drug Abuse Rev* 2008; 1: 213–221.
- McRae-Clark A: Stress and medication effects on cocaine cue reactivity. 2018. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00613015>.
- Michalopoulou PG, Lewis SW, Drake RJ et al.: Modafinil combined with cognitive training: pharmacological augmentation of cognitive training in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2015; 28: 1178–1189.
- Morgan PT, Angarita GA, Canavan S et al.: Modafinil and sleep architecture in an inpatient-outpatient treatment study of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 2016; 160: 49–56.
- Morgan PT, Pace-Schott E, Pittman B et al.: Normalizing effects of modafinil on sleep in chronic cocaine users. *Am J Psychiatry* 2010; 167: 331–340.
- Ortiz-Orendain J, Covarrubias-Castillo SA, Vazquez-Alvarez AO et al.: Modafinil for people with schizophrenia or related disorders. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 12: CD008661.
- Pierre JM, Peloian JH, Wirshing DA et al.: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2007; 68: 705–710.
- Prasuna PL, Sudhakar TP: Impact of modafinil add-on with atypical anti-psychotics on excessive daytime drowsiness. *Indian J Psychol Med* 2015; 37: 388–392.
- Reinert JP, Dunn RL: Management of overdoses of loperamide, gabapentin, and modafinil: a literature review. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12: 901–908.
- Rowland A, van Dyk M, Warncken D et al.: Evaluation of modafinil as a perpetrator of metabolic drug-drug interactions using a model informed cocktail reaction phenotyping trial protocol. *Br J Clin Pharmacol* 2018; 84: 501–509.
- Rugino TA, Samscock TC: Modafinil in children with attention-deficit hyperactivity disorder. *Pediatr Neurol* 2003; 29: 136–142.
- Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR et al.: Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1905–1917.
- Rybakowski J, Dudek D, Jaracz J: Choroby afektywne. In: Jarema M (ed.): *Standardy leczenia farmakologicznego niektórych zaburzeń psychicznych*. 2nd ed., Via Medica, Gdańsk 2015: 92–103.
- Şahan E, Bölükbaşı Ö: Modafinil intoxication induced persistent psychosis: case report. *Psychiatr Danub* 2019; 31: 369–370.
- Sangroula D, Motiwala F, Wagle B et al.: Modafinil treatment of cocaine dependence: a systematic review and meta-analysis. *Subst Use Misuse* 2017; 52: 1292–1306.
- Schmitz JM, Green CE, Stotts AL et al.: A two-phased screening paradigm for evaluating candidate medications for cocaine cessation or relapse prevention: modafinil, levodopa-carbidopa, naltrexone. *Drug Alcohol Depend* 2014; 136: 100–107.
- Schmitz JM, Rathnayaka N, Green CE et al.: Combination of modafinil and d-amphetamine for the treatment of cocaine dependence: a preliminary investigation. *Front Psychiatry* 2012; 3: 77.
- Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J et al.: Double-blind, placebo-controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 839–843.
- Shafti SS, Akbari S: Intractability of deficit syndrome of schizophrenia against adjunctive modafinil. *J Clin Psychopharmacol* 2016; 36: 45–49.
- Sousa A, Dinis-Oliveira RJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the cognitive enhancer modafinil: relevant clinical and forensic aspects. *Subst Abus* 2020; 41: 155–173.
- Spence SA, Green RD, Wilkinson ID et al.: Modafinil modulates anterior cingulate function in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2005; 187: 55–61.
- Stahl SM: *Podstawy psychofarmakologii*. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2008.
- Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA et al.: Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 137–147.
- Szaulińska K, Pływaczewski R, Sikorska O et al.: Obstructive sleep apnea in severe mental disorders. *Psychiatr Pol* 2015; 49: 883–895.
- Taylor FB, Russo J: Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2000; 10: 311–320.
- United Nations Office on Drugs and Crime: *World drug report 2014*. United Nations publication, Sales No. E.14.XI.7. United Nations, New York 2014. Available from: https://www.unodc.org/documents/data-and-analysis/WDR2014/World_Drug_Report_2014_web.pdf.
- Urban AE, Cabała WJ: The role of eugeroics in the treatment of affective disorders. *Psychiatr Pol* 2020; 54: 21–33.
- Wolraich ML, Hagan JF Jr, Allan C et al.: Subcommittee on Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactive Disorder: Clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics* 2019; 144: e20192528.
- Zawilska JB, Biegańska K, Milanowska M et al.: Hipokretyny (oreksyny) – rola w uzależnieniach od substancji psychoaktywnych. *Neuropsychiatr Neuropsychol* 2010; 5: 1–9.