

## Zastosowanie modafinilu w leczeniu wybranych zaburzeń snu

### Modafinil in the treatment of selected sleep 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, lek promujący stan czuwania, do 2010 roku był zarejestrowany w Europie w większym spektrum wskazań niż dziś: w narkolepsji, idiopatycznej hipersomnii, obturacyjnym bezdechu sennym i nadmiernej senności wynikającej z pracy zmianowej. Obecnie jest zarejestrowany przez Europejską Agencję Leków jedynie w leczeniu narkolepsji, a w pozostałych zaburzeniach snu znajduje zastosowanie jako terapia *off-label*. Niniejszy artykuł przedstawia skuteczność modafinilu w wybranych zaburzeniach snu. W leczeniu narkolepsji modafinil pozostaje lekiem pierwszego wyboru. Redukuje liczbę ataków snu i drzemek, skraca czas trwania i zmniejsza nasilenie senności w ciągu dnia, prowadzi również do istotnej poprawy jakości życia pacjentów – jednak tylko w niewielkim stopniu wiąże się z poprawą w zakresie katapleksji i innych objawów. W hipersomnii idiopatycznej przyjmowanie modafinilu skutkuje redukcją drzemek i zasypiania wbrew woli oraz wpływa na spadek subiektywnego uczucia senności mierzonego Skalą Senności Epworth. Ponadto lek znajduje zastosowanie w odniesieniu do senności w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego – w przypadku braku poprawy mimo prowadzenia optymalnej terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych. Modafinil jest także zarejestrowany przez amerykańską Agencję Żywności i Leków w leczeniu nadmiernej senności wynikającej z pracy zmianowej. Wykazano wpływ leku na redukcję poziomu senności, ale nie stwierdzono, by zmniejszał on liczbę nieintencjonalnych zaśnięć, pomyłek i wypadków w pracy. Biorąc pod uwagę silny negatywny wpływ nadmiernej senności na wyniki w pracy i szkole, zagrożenie wypadkami i jakość życia, ocena stosunku ryzyka do korzyści związanych ze stosowaniem modafinilu często uzasadnia jego użycie w leczeniu nadmiernej senności również poza zarejestrowanymi wskazaniami.

**Słowa kluczowe:** modafinil, nadmierna senność, zaburzenia snu

#### Abstract

Until 2010, modafinil, which is a wakefulness promoting agent, was approved in Europe for a wider spectrum of indications, such as narcolepsy, idiopathic hypersomnia, obstructive sleep apnoea and shift work sleep disorder. Currently, it is registered by the European Medicines Agency only for the treatment of narcolepsy, and is used as an off-label therapy in other sleep disorders. This paper presents the efficacy of modafinil in selected sleep disorders. Modafinil remains first-choice treatment for narcolepsy. It reduces the frequency of bouts of inadvertent sleep and nap episodes, the duration and intensity of daytime hypersomnolence, and also significantly improves the quality of life of patients. However, it is associated with only a slight improvement in cataplexy and other symptoms. In idiopathic hypersomnia, modafinil reduces the frequency of naps and unintentional sleep episodes, as well as subjective sleepiness measured with the Epworth Sleepiness Scale. Furthermore, the drug is used to treat hypersomnia from obstructive sleep apnoea in the case of lack of improvement despite optimal positive airway pressure therapy. Modafinil is also approved by the U.S. Food and Drug Administration for the treatment of shift work sleep disorder. The drug has been shown to reduce the level of somnolence, but it has not been found to reduce unintentional sleep episodes, reported mistakes or accidents at work. Given the strong negative impact of hypersomnolence on performance at work and school, the risk of accidents and the quality of life, the risk-benefit assessment of modafinil often justifies its use in the treatment of hypersomnolence also outside the approved indications.

**Keywords:** modafinil, hypersomnia, sleep disorders

## WSTĘP

W krajach rozwiniętych systematycznie rośnie odsetek osób skarżących się na nadmierną senność, która negatywnie wpływa na funkcjonowanie w ciągu dnia. Dane amerykańskiej Narodowej Fundacji Snu wskazują, że około 7% Amerykanów jest nadmiernie sennych prawie codziennie. Po uwzględnieniu osób skarżących się na nadmierną senność kilka razy w tygodniu lub w miesiącu wspomniany odsetek sięga nawet 40% (National Sleep Foundation, 2001). Tak wysokie rozpowszechnienie nadmiernej senności wskazuje, że dużą rolę odgrywa tu styl życia, u wielu ludzi skutkujący niedoborem snu. Osoby z nadmierną sennością spowodowaną zbyt krótkim czasem snu należy wyraźnie oddzielić od osób cierpiących na patologiczną senność w przebiegu różnych problemów zdrowotnych – czyli od pacjentów, którzy nie mogą po prostu zwolnić tempa życia i się wypaść. Zmagają się oni z negatywnymi konsekwencjami nadmiernej senności, wpływającej na jakość życia i codzienne funkcjonowanie w większym stopniu niż liczne zaburzenia psychiczne i neurologiczne (Tadrous *et al.*, 2021). W badaniu z udziałem chorych na narkolepsję, hipersomnię pochodzenia ośrodkowego objawiającą się – obok nadmiernej senności – atakami snu, obserwowano spadek jakości życia poniżej poziomu stwierdzanego w padaczkę (Wierzbicka *et al.*, 2007). Poszukując przyczyny nadmiernej senności, oprócz niedoboru snu wynikającego ze stylu życia trzeba uwzględnić stan psychiczny, obecność chorób somatycznych, przyjmowane leki i substancje psychoaktywne oraz ewentualne pierwotne zaburzenia snu: zespół bezdechu sennego, zespół niespokojnych nóg, zaburzenia okołodobowego rytmu snu i czuwania. Jeśli staranny wywiad i podstawowe badania diagnostyczne nie wskazują przyczyny nadmiernej senności, kolejnym krokiem jest ocena w kierunku hipersomnii pochodzenia ośrodkowego: narkolepsji i hipersomnii idiopatycznej. W leczeniu tych chorób poza zaleceniem wdrożenia zasad higieny snu stosuje się interwencje behawioralne: wydłużenie czasu spędzanego w łóżku i planowanie drzemek w ciągu dnia. Najczęściej jednak to nie wystarcza i konieczne okazuje się włączenie skutecznego i bezpiecznego leczenia farmakologicznego. Lekiem najczęściej stosowanym w omawianym wskazaniu jest modafinil (Bassetti *et al.*, 2021). Choć jest to lek o działaniu psychostymulującym, nie ma działania amfetaminopodobnego. Bardzo korzystny profil bezpieczeństwa sprawia, że modafinil znajduje zastosowanie w leczeniu nie tylko narkolepsji, ale także innych zaburzeń snu powodujących nadmierną senność. Może być również wykorzystywany w terapii zaburzeń psychicznych (przykładowo w potencjalizacji leczenia depresji przebiegającej z nadmierną sennością, apatią i zaburzeniami napędu).

Powrót modafinilu na polski rynek farmaceutyczny otwiera nowe możliwości terapeutyczne. Celem niniejszego artykułu jest ocena wskazań do stosowania omawianego leku w terapii zaburzeń snu.

## WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE MODAFINILU I WSKAZANIA DO LECZENIA

Modafinil to lek o działaniu psychostymulującym promujący stan czuwania (Kumar, 2008). Dokładny mechanizm działania leku nie został dotychczas poznany, ale różni się on od klasycznych leków psychostymulujących: metylofenidatu i amfetaminy (Stahl, 2008). Modafinil selektywnie zwiększa aktywność ośrodku czuwania w podwzgórzu (jądro guzowo-suteczkowe – *tuberomammillary nucleus*, TMN). Ponadto wzmacnia aktywność neuronów uwalniających histaminę w obrębie TMN i neuronów odpowiedzialnych za uwalnianie oreksyny/hipokretyny (Kumar, 2008). Jest także słabym inhibitorem zwrotnego wychwytu dopaminy (Abad i Guillemineault, 2017). Armodafinil, czyli R-enancjomer modafinilu, ma takie same mechanizmy działania, zbliżoną skuteczność i tolerancję. Okres półtrwania obu leków jest podobny i u osób dorosłych wynosi około 12–15 godzin, lecz armodafinil charakteryzuje się początkowo wolniejszym tempem eliminacji niż modafinil (okres półtrwania eliminacji izomeru R jest trzy razy dłuższy niż izomeru S), co może być korzystne dla pewnej grupy pacjentów – ze względu na brak konieczności przyjmowania drugiej dawki w ciągu dnia.

Amerykańska Agencja Żywności i Leków (Food and Drug Administration, FDA) zarejestrowała modafinil do leczenia:

- nadmiernej senności w przebiegu narkolepsji z katapleksją lub bez katapleksji;
- nadmiernej senności w przebiegu obturacyjnego bezdechu sennego – jako leczenie wspomagające w przypadku niedostatecznej skuteczności standardowej terapii ukierunkowanej na usunięcie obturacji w drogach oddechowych (najczęściej stosuje się dodatkowo ciśnienie w drogach oddechowych – *positive airway pressure*, PAP);
- nadmiernej senności wynikającej z pracy zmianowej.

W Europie modafinil był do 2010 roku zarejestrowany w szerszym spektrum wskazań: w narkolepsji, hipersomnii idiopatycznej, obturacyjnym bezdechu sennym i nadmiernej senności wynikającej z pracy zmianowej. Obecnie jedynym wskazaniem zarejestrowanym przez Europejską Agencję Leków (European Medicines Agency, EMA) jest leczenie narkolepsji.

Poza wymienionymi powyżej wskazaniami rejestracyjnymi lek znajduje zastosowanie *off-label* w leczeniu zespołu nadpobudliwości ruchowej, depresji, schizofrenii i uzależnienia od kokainy, a także zmęczenia w stwardnieniu rozsianym, chorobie Parkinsona i chorobach onkologicznych (Kumar, 2008).

Do najczęstszych działań niepożądanych modafinilu zalicza się nudności i bóle głowy. Ponadto mogą występować lęk, nerwowość, bezsenność, biegunka, zapalenie nosa, zapalenie gardła, suchość w jamie ustnej, wzrost wartości ciśnienia tętniczego i zaburzenia rytmu serca (Hashemian i Farhadi, 2020; Stahl, 2008). Większość działań niepożądanych pojawia się w początkowym okresie leczenia i ustępuje lub znacznie łagodnieje po kilku tygodniach (Hashemian

i Farhadi, 2020). W przypadku działań niepożądanych można zmniejszyć dawkę lub podawać lek w mniejszych dawkach podzielonych. Przy nadmiernej aktywizacji lub bezsenności należy unikać zażywania modafinilu w godzinach wieczornych (Stahl, 2008).

Do rzadkich, ale niebezpiecznych działań niepożądanych zalicza się reakcje skórne: zespół Stevensa–Johnsona, toksyczną nekrolizę naskórka oraz polekową reakcję z eozynofilią i objawami ogólnymi (Hashemian i Farhadi, 2020). Kobiety w okresie prokreacyjnym przyjmujące antykoncepcję hormonalną trzeba poinformować o zmniejszonej skuteczności antykoncepcyjnej w trakcie stosowania modafinilu (Dauvilliers i Barateau, 2017).

Przeprowadzono analizę dotyczącą przyjmowania modafinilu przez kobiety w pierwszym trymestrze ciąży (do 91. dnia) oraz występowania malformacji u płodów i niemowląt. Dane pochodziły z duńskiego rejestru opieki zdrowotnej. Ekspozycję na modafinil definiowano jako nałożenie się wystawionej recepty na pierwszy trymestr ciąży. Autorzy wskazują na 12-procentowe ryzyko wystąpienia malformacji w grupie modafinilu w porównaniu z 4,5-procentowym ryzykiem w grupie metylofenidatu i 3,9-procentowym ryzykiem w grupie bez ekspozycji na wymienione leki (Damkier i Broe, 2020). Modafinil nie jest zalecany w okresie ciąży oraz u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej antykoncepcji. Dostępne dane wskazują na niski stopień przenikania leku do mleka, ale są to tylko pojedyncze doniesienia. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego, z uwagi na brak jednoznacznych danych, modafinil nie powinien być stosowany w trakcie karmienia piersią (Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan, 2021).

Nie ma danych wskazujących, by modafinil wiązał się z ryzykiem polekowego uszkodzenia wątroby. Lek jest potencjalnie bezpieczny u pacjentów z rozpoznaną padaczką, konieczne są jednak dalsze badania, zarówno w zakresie bezpieczeństwa, jak i skuteczności (Artsy *et al.*, 2012). Wskazuje się na potencjalnie zwiększone ryzyko incydentów sercowo-naczyniowych (Kaplan *et al.*, 2018). Nie należy stosować leku u chorych ze zmianami niedokrwienymi w zapisie EKG, po niedawno przebytych zawałach, z bólem klatki piersiowej, wywiadem w kierunku przerostu lewej komory lub zaburzeniami rytmu serca (Stahl, 2008). Niezbędna jest dalsza ocena bezpieczeństwa długotrwałego stosowania modafinilu w chorobie Parkinsona – obecne dane nie są wystarczające (Sheng *et al.*, 2013). Brak jest danych wskazujących na podwyższenie przez modafinil ciśnienia wewnątrzgałkowego, a w rezultacie – ryzyka jaskry. Modafinil ma niższy potencjał uzależniający niż pozostałe leki psychostymulujące stosowane w leczeniu nadmiernej senności (Murillo-Rodríguez *et al.*, 2018). Nie oznacza to, że ryzyko uzależnienia jest zerowe. Psychofarmakolodzy wskazują, że modafinil może wykazywać potencjał uzależniający, ale rzadko obserwuje się to uzależnienie w praktyce klinicznej (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). U pacjentów z wywiadem uzależnienia od substancji psychoaktywnych i występowania uzależnień w rodzinie ryzyko rozwinięcia uzależnienia od

modafinilu może być wyższe (Hashemian i Farhadi, 2020). Biorąc jednak pod uwagę silny negatywny wpływ patologicznej senności na jakość życia i funkcjonowanie, wymienione działania niepożądane i niewielkie ryzyko uzależnienia nie powinny powstrzymać lekarza przed użyciem leku w przypadku obecności wskazań klinicznych.

Rekomendowana dawka to 200 mg, zaleca się przyjmowanie leku w godzinach porannych. Leczenie zwykle rozpoczyna się od 100 mg rano, następnie dawkowanie należy dostosowywać indywidualnie w zależności od odpowiedzi klinicznej (Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan, 2021). Maksymalna zarejestrowana dawka modafinilu wynosi 400 mg, lek podaje się wówczas w dwóch dawkach: 200 mg rano i 200 mg wczesnym popołudniem.

Modafinil jest metabolizowany w wątrobie. W około 60% wiąże się z białkami osocza, głównie albuminami, a wydalanie zachodzi w największym stopniu przez nerki. Lek jest dobrze wchłaniany, maksymalne stężenie w osoczu osiąga po 2–4 godzinach od podania (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Okres półtrwania eliminacji po wielokrotnym podaniu wynosi 12–15 godzin u dorosłych i około 7 godzin u dzieci w wieku 6–7 lat. Okres eliminacji może być dłuższy u osób z chorobami nerek i wątroby, a także w podeszłym wieku. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby dochodzi do zmniejszenia klirensu modafinilu, w związku z czym należy odpowiednio zmniejszyć dawkę (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020). Modafinil może zwiększać własny metabolizm przez indukcję cytochromu CYP3A4. Stosowanie leku jednocześnie z silnymi induktorami CYP, takimi jak karbamazepina, rifampicyna, glikokortykosteroidy, barbiturany, fenytoina czy wyciąg z dziurawca, może prowadzić do zmniejszenia stężenia modafinilu w osoczu. Indukcja cytochromu CYP3A4 może wpływać na spadek aktywności niektórych leków metabolizowanych przez CYP3A4: aripirazolu lub cyklosporyny. Modafinil prawdopodobnie hamuje cytochrom CYP2C9, może więc dochodzić do interakcji między modafinilem a lekami będącymi substratami dla CYP2C19, takimi jak omeprazol, warfaryna, diazepam, propranolol, część trójpierścieniowych leków przeciwdepresyjnych i selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (*selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI). Jest to potencjalnie istotne u osób z niedoborem CYP2D6, u których rośnie znaczenie szlaku metabolicznego z udziałem CYP2C19 (Sousa i Dinis-Oliveira, 2020).

## MODAFINIL W NARKOLEPSJI

Narkolepsja to przewlekła choroba neurologiczna spowodowana przez niedobór hipokretyny w bocznych częściach podwzgórza (Black *et al.*, 2004; Wierzbicka i Wichniak, 2020). Dotyczy 0,015–0,05% populacji ogólnej. Do charakterystycznych objawów należą nadmierna senność, kataleksja, porażenie przysenne, halucynacje hipnagogiczne i hipnopompiczne oraz zaburzenia snu nocnego, tworzące wspólnie pentadę narkoleptyczną (Black *et al.*, 2004; Wierzbicka i Wichniak, 2020).

Modafinil jest zarejestrowany przez FDA i EMA jako jeden z podstawowych leków w terapii nadmiernej senności u pacjentów z narkolepsją (Abad i Guilleminault, 2017) i zalecany jako główna metoda leczenia nadmiernej senności w przebiegu omawianej choroby (Bassetti *et al.*, 2021). W badaniach klinicznych obserwowano istotne korzyści z przyjmowania leku: redukcję liczby ataków snu i drzemek, skrócenie czasu trwania senności w ciągu dnia oraz zmniejszenie ryzyka zaśnięcia w codziennych sytuacjach, które to ryzyko oceniano w Skali Senności Epworth (Epworth Sleepiness Scale, ESS)<sup>1</sup>. Leczenie modafinilem prowadzi także do istotnej poprawy jakości życia pacjentów z narkolepsją (Golicki *et al.*, 2010), jednak tylko w niewielkim stopniu wiąże się z poprawą w zakresie katapleksji i innych objawów narkolepsji. Jeśli są one istotnym problemem klinicznym, leczenie modafinilem należy uzupełnić stosowaniem innych leków. W Polsce są to głównie leki przeciwdepresyjne z grupy selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (SSRI) czy serotoniny i noradrenaliny (*serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*, SNRI) oraz leków trójpierścieniowych. W innych krajach europejskich stosuje się natomiast dodatkowe leki zarejestrowane do leczenia narkolepsji: pitolisant lub hydroksymaślan sodu albo inne sole z niską zawartością sodu. Poprawa w zakresie senności odczuwana przez pacjentów w trakcie leczenia modafinilem znajduje potwierdzenie w badaniach: lek wydłuża średnią latencję snu w teście utrzymania czuwania<sup>2</sup> (*maintenance of wakefulness test*, MWT) i w wielokrotnym teście latencji snu<sup>3</sup> (*multiple sleep latency test*, MSLT) (Golicki *et al.*, 2010).

Dawka dobową modafinilu w narkolepsji mieści się najczęściej w przedziale 200–400 mg. Część pacjentów może odnieść korzyść w przypadku podzielenia dawki dobowej (przykładowo 100–200 mg rano i 100–200 mg w południe) (Abad i Guilleminault, 2017). Jeszcze wyższe dawki, do 800 mg, są wskazywane jako zwiększające efektywność leczenia w przypadku ciężkiej nadmiernej senności w przebiegu narkolepsji, klinicznie są jednak rzadko stosowane.

### MODAFINIL W HIPERSOMNII IDIOPATYCZNEJ

Hipersomnia idiopatyczna zaliczana jest do hipersomnii ośrodkowych i charakteryzuje się patologiczną sennością

<sup>1</sup> Skala Senności Epworth – kwestionariusz oceny własnej pacjenta stosowany w badaniach przesiewowych i w procesie leczenia osób z nadmierną sennością, oceniający prawdopodobieństwo zaśnięcia w codziennych sytuacjach.

<sup>2</sup> Test utrzymania czuwania (*maintenance of wakefulness test*, MWT) – badanie wykorzystujące technikę badania polisomnograficznego i oceniające zdolność utrzymania czuwania w ciągu dnia podczas 4 testów wykonywanych co 2 godziny przez okres 40 minut. Osoba badana pozostaje w monotonnym otoczeniu, które sprzyja zaśnięciu (siedząca/półleżąca pozycja ciała w słabo oświetlonym, wyciszonym pomieszczeniu).

<sup>3</sup> Wielokrotny test latencji snu (*multiple sleep latency test*, MSLT) – badanie wykorzystujące technikę badania polisomnograficznego i oceniające średni czas do zaśnięcia podczas 5 testów wykonywanych co 2 godziny. W trakcie każdego z testów osoba badana kładzie się do łóżka na 20–30 minut i próbuje zasnąć.

w ciągu dnia, której nie towarzyszą objawy katapleksji. Obecne może być za to znaczne wydłużenie czasu snu nocnego, niewystępujące w narkolepsji. Rozpowszechnienie hipersomnii idiopatycznej szacuje się na 0,002–0,010%, jest ona zatem około 10 razy rzadsza od narkolepsji. Choroba zaczyna się zazwyczaj powoli i stopniowo, dlatego trudno jednoznacznie określić czynnik wyzwalający. Wśród potencjalnych czynników wymienia się infekcje wirusowe (wirusem Epsteina–Barr czy cytomegalii), wskazuje się również na znaczenie procesu zapalnego (Arnulf *et al.*, 2019) i możliwe podłoże genetyczne (Billiard i Sonka, 2016). Etiopatogeneza zaburzenia pozostaje jednak niejasna (Arnulf *et al.*, 2019). W grupie pacjentów ze zdiagnozowaną hipersomnią idiopatyczną dwukrotnie częściej niż w populacji ogólnej występują choroby układu sercowo-naczyniowego, zaburzenia nastroju, choroby układu kostno-szkieletowego (Arnulf *et al.*, 2019).

Wśród nefarmakologicznych metod leczenia hipersomnii idiopatycznej wymienia się spożywanie kofeiny, planowanie drzemek w ciągu dnia, wydłużenie snu nocnego (Trotti 2017), a także jogę i treningi uważności (*mindfulness*).

Farmakoterapia nie jest opisana tak dokładnie jak w przypadku narkolepsji, stosuje się jednak te same leki: modafinil, pitolisant, w dalszej kolejności metylofenidat. Aktywizujące leki przeciwdepresyjne najczęściej nie są skuteczną metodą leczenia. W badaniach klinicznych wykazano skuteczność modafinilu w redukcji dziennej senności i napadów senności u chorych z hipersomnią idiopatyczną (Trotti, 2017).

Stosowanie modafinilu w dawce dobowej 400 mg w 2 dawkach podzielonych prowadziło do poprawy wyników używanych przez chorych na hipersomnię idiopatyczną w teście jazdy samochodem (*on a road driving test*<sup>4</sup>). W MWT modafinil poprawiał zdolność do pozostania w stanie czuwania w porównaniu z placebo, przy czym wyniki pacjentów nadal były gorsze niż w grupie kontrolnej (Trotti, 2017). W kolejnym badaniu stosowano modafinil w dawce całkowitej 200 mg. Obserwowano spadek odczuwanej senności mierzonej w ESS w porównaniu z placebo. W MWT różnice między placebo a modafinilem były nieistotne statystycznie, ale grupa przyjmująca modafinil poprawiła swoje wyniki w stosunku do wartości sprzed leczenia (Trotti, 2017). We francuskich wytycznych leczenia idiopatycznej hipersomnii modafinil jest wskazywany jako lek pierwszego wyboru (Evangelista *et al.*, 2018; Lopez *et al.*, 2017).

### MODAFINIL W OBTURACYJNYM BEZDECHU SENNYM

Obturacyjny bezdech senny występuje nawet u 7% kobiet i 14% mężczyzn, a jego rozpowszechnienie stale rośnie – wraz z odsetkiem osób z otyłością i nadwagą w społeczeństwie. Obok otyłości do czynników ryzyka zalicza się płeć męską, spożywanie alkoholu przed snem, palenie tytoniu,

<sup>4</sup> *On a road driving test* – test oceniający zdolności prowadzenia samochodu na publicznej drodze przy przeciętnym natężeniu ruchu. Wyniki są rejestrowane przez komputer znajdujący się w aucie.

wady anatomiczne dróg oddechowych, zaburzenia drożności nosa, powiększenie migdałków podniebiennych i gardłowego u dzieci czy predysponującą do bezdechu sennego budowę twarzoczaszki, m.in. retrognatię. Obturacyjny bezdech senny zwiększa ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego, nadciśnienia płucnego, udaru mózgu, niedokrwienia mięśnia sercowego, arytmii i zaburzeń metabolicznych (Kumar, 2008).

Do podstawowych interwencji terapeutycznych należy nakłanianie pacjentów do zmiany stylu życia: redukcji masy ciała, ograniczenia ilości spożywanego alkoholu, zaprzestania palenia papierosów. Aparatu PAP używa się u chorych z umiarkowaną lub ciężką postacią bezdechu sennego – ocenianego przy użyciu wskaźnika AHI (*apnea-hypopnea index*, wskaźnik bezdechów i słyconych oddechów), który określa się na podstawie badania polisomnograficznego – oraz wtedy, gdy bezdech senny powoduje objawy kliniczne, przykładowo nadmierną senność (Pływaczewski *et al.*, 2013).

U części pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym senność w ciągu dnia może się utrzymywać pomimo optymalnej terapii PAP. Wśród chorych, których to dotyczy, badano i potwierdzono skuteczność modafinilu (tab. 1) w redukcji senności (Kumar, 2008). Lek nie jest jednak zarejestrowany w tym wskazaniu przez EMA.

W badaniach klinicznych, które trwały od 2 do 12 tygodni, oceniano rezultaty uzyskane u pacjentów otrzymujących modafinil w dawce 200–400 mg. Wykazano skuteczność leku w redukcji senności w ciągu dnia. W 4-tygodniowym badaniu, w którym dawka modafinilu w pierwszym tygodniu wynosiła 200 mg, a w kolejnych tygodniach – 400 mg, obserwowano normalizację wyników ESS u 51% osób przyjmujących modafinil i 27% osób z grupy placebo (Kumar, 2008; Pack *et al.*, 2001). W innym badaniu stosowano dawki 200 mg i 400 mg i oceniano senność w 4., 8., 12. tygodniu w porównaniu z placebo. W ocenie końcowej wyniki ESS mieszczące się w normie stwierdzono u 45% pacjentów przyjmujących modafinil w dawce 400 mg, 38% – w dawce 200 mg oraz 17% w grupie placebo (Black i Hirshkowitz, 2005; Kumar, 2008). Odnotowano również poprawę zdolności do utrzymywania czuwania w teście MWT (Black i Hirshkowitz, 2005; Kingshott *et al.*, 2001; Kumar, 2008) oraz poprawę wykonania testu oceniającego utrzymanie uwagi i sprawność psychomotoryczną (*psychomotor vigilance task*, PVT) (Dinges i Weaver, 2003). Modafinil wpływał korzystnie także na funkcjonowanie oceniane za pomocą Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) (Black i Hirshkowitz, 2005) i na ogólny stan kliniczny oceniany w skali Clinical Global Impression (CGI) (Kumar, 2008; Pack *et al.*, 2001).

### MODAFINIL W LECZENIU NADMIERNEJ SENNOŚCI WYNIKAJĄCEJ Z PRACY ZMIANOWEJ

Zaburzenia snu spowodowane pracą zmianową należą do grupy zaburzeń rytmu okołodobowego snu i czuwania. Charakterystyczne są tu skargi pacjentów na bezsenność

Wskazanie	Leczony objaw	Rejestracja FDA	Rejestracja EMA	Dawka
Narkolepsja	Nadmierna senność	Tak	Tak	200–400 mg
Idiopatyczna hipersomnia	Nadmierna senność	Nie	Nie	200–400 mg
Obturacyjny bezdech senny*	Nadmierna senność	Tak	Nie	200–400 mg
Zaburzenia snu i czuwania związane z pracą zmianową	Nadmierna senność	Tak	Nie	200–400 mg
Depresja	Zmęczenie	Nie	Nie	100–400 mg
Stwardnienie rozsiane	Zmęczenie	Nie	Nie	200–400 mg
Choroba Parkinsona	Nadmierna senność	Nie	Nie	100–400 mg
Zespół przewlekłego zmęczenia	Zmęczenie	Nie	Nie	200–400 mg
Organiczne zaburzenia psychiczne po urazie mózgu	Zmęczenie, nadmierna senność	Nie	Nie	100–400 mg

FDA – Food and Drug Administration, Agencja Żywności i Leków;  
EMA – European Medicines Agency, Europejska Agencja Leków.  
\* Farmakoterapia nie jest skuteczną formą leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu.

Tab. 1. Zarejestrowane i pozarejestrowane wskazania do stosowania modafinilu

lub nadmierną sennością, mające związek z faktem, że harmonogram pracy nakłada się na porę snu. Omawiane zaburzenia dotyczą 5–30% osób pracujących w systemie zmianowym.

Modafinil jest zarejestrowaną przez FDA metodą leczenia nadmiernej senności wynikającej z pracy zmianowej. W pojedynczych randomizowanych badaniach klinicznych oceniano użyteczność leku u pacjentów pracujących na nocne zmiany. Z uwagi na zbyt małą liczbę dowodów modafinil nie jest jednak zarejestrowany w tym wskazaniu przez EMA.

W pierwszym badaniu lek w dawce 200 mg podawano pacjentom na 30–60 minut przed rozpoczęciem nocnej zmiany. Uzyskano minimalną poprawę w skali CGI. W MSLT obserwowano wydłużenie latencji snu – znaczna poprawa w porównaniu z placebo występowała o godzinach 2.00 i 4.00, natomiast nie była notowana o 6.00 i 8.00. Nastąpiła redukcja poziomu senności, ale stosowanie leku nie miało wpływu na liczbę nieintencjonalnych zaśnięć. Dodatkowo nie zauważono poprawy w zakresie liczby pomyłek i wypadków w trakcie pracy. Należy podkreślić, że w badaniu brały udział osoby pracujące tylko na nocne zmiany, co nie odzwierciedla całej grupy pacjentów z zaburzeniami wynikającymi z pracy zmianowej (Kumar, 2008).

W kolejnym badaniu oceniano funkcjonowanie i jakość życia osób pracujących zmianowo za pomocą kwestionariusza jakości życia SF36 oraz FOSQ. Modafinil w dawkach 200 mg lub 300 mg podawano pacjentom na 30–60 min przed rozpoczęciem pracy nocnej. W SF36 stwierdzono

istotną statystycznie poprawę jakości życia w porównaniu z placebo – zarówno przy dawce 200 mg, jak i 300 mg. W FOSQ uzyskano istotną statystycznie poprawę przy dawce 300 mg. U 7% osób przyjmujących modafinil w dawce 300 mg badacze zgłosili wystąpienie różnych urazów ciała, w grupach otrzymujących placebo lub 200 mg modafinilu nie obserwowano podobnych zdarzeń (Kumar, 2008). Przed zaleceniem modafinilu w przypadku nadmiernej senności spowodowanej pracą zmianową należy ocenić stosunek ryzyka do korzyści.

## PODSUMOWANIE

Modafinil, jako bezpieczny lek psychostymulujący, znajduje szerokie zastosowanie w zaburzeniach snu powodujących nadmierną senność. Skuteczność leku w zakresie redukcji patologicznej senności i liczby drzemek w ciągu dnia wykazano bezspornie u pacjentów z narkolepsją, u których modafinil wpływa pozytywnie także na jakość życia, ale nie wiąże się ze znaczną poprawą dotyczącą katapleksji. Pomimo braku rejestracji modafinilu w Europie w leczeniu idiopatycznej hipersomnii, bezdechu sennego i zaburzeń snu wynikających z pracy zmianowej badania wskazują na poprawę jakości życia i redukcję senności również w powyższych zaburzeniach. Jeśli leczenie schorzeń podstawowych (bezdechu sennego czy depresji) nie przynosi wystarczającej poprawy w zakresie nadmiernej senności, warto rozważyć włączenie modafinilu. Jest to uzasadnione, ponieważ nadmierna senność nie tylko negatywnie wpływa na jakość życia i codzienne funkcjonowanie, ale też stanowi istotny czynnik ryzyka wypadków i upadków oraz zwiększa ryzyko wystąpienia zaburzeń metabolicznych. Skuteczne leczenie nadmiernej senności redukuje zatem zagrożenie dla zdrowia i życia pacjenta. Stosunek ryzyka do korzyści wynikających ze stosowania modafinilu często uzasadnia użycie leku w przypadku nadmiernej senności także poza zarejestrowanymi w Europie wskazaniami.

### 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 otrzymują wynagrodzenia.

### Piśmiennictwo

Abad VC, Guilleminault C: New developments in the management of narcolepsy. *Nat Sci Sleep* 2017; 9: 39–57.  
 Arnulf I, Leu-Semenescu S, Dodet P: Precision medicine for idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2019; 14: 333–350.  
 Artsy E, McCarthy DC, Hurwitz S et al.: Use of modafinil in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2012; 23: 405–408.  
 Bassetti CLA, Kallweit U, Vignatelli L et al.: European guideline and expert statements on the management of narcolepsy in adults and children. *Eur J Neurol* 2021; 28: 2815–2830.

Billiard M, Sonka K: Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Rev* 2016; 29: 23–33.  
 Black JE, Hirshkowitz M: Modafinil for treatment of residual excessive sleepiness in nasal continuous positive airway pressure-treated obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 2005; 28: 464–471.  
 Black JE, Brooks SN, Nishino S: Narcolepsy and syndromes of primary excessive daytime somnolence. *Semin Neurol* 2004; 24: 271–282.  
 Charakterystyka Produktu Leczniczego Actimodan. Available from: <https://baza-lekow.com.pl/actimodan-lek-ulotka-chpl-opinie-dawkowanie/> [cited: 2 July 2021].  
 Damkier P, Broe A: First-trimester pregnancy exposure to modafinil and risk of congenital malformations. *JAMA* 2020; 323: 374–376.  
 Dauvilliers Y, Barateau L: Narcolepsy and other central hypersomnias. *Continuum (Minneapolis)* 2017; 23 (Sleep Neurology): 989–1004.  
 Dinges DF, Weaver TE: Effects of modafinil on sustained attention performance and quality of life in OSA patients with residual sleepiness while being treated with nCPAP. *Sleep Med* 2003; 4: 393–402.  
 Evangelista E, Lopez R, Dauvilliers Y: Update on treatment for idiopathic hypersomnia. *Expert Opin Investig Drugs* 2018; 27: 187–192.  
 Golicki D, Bala MM, Niewada M et al.: Modafinil for narcolepsy: systematic review and meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010; 16: RA177–RA186.  
 Hashemian SM, Farhadi T: A review on modafinil: the characteristics, function, and use in critical care. *J Drug Assess* 2020; 9: 82–86.  
 Kaplan S, Goehring EL Jr, Melamed-Gal S et al.: Modafinil and the risk of cardiovascular events: findings from three US claims databases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2018; 27: 1182–1190.  
 Kingshott RN, Vennelle M, Coleman EL et al.: Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trial of modafinil in the treatment of residual excessive daytime sleepiness in the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 918–923.  
 Kumar R: Approved and investigational uses of modafinil: an evidence-based review. *Drugs* 2008; 68: 1803–1839.  
 Lopez R, Arnulf I, Drouot X et al.: French consensus. Management of patients with hypersomnia: which strategy? *Rev Neurol (Paris)* 2017; 173: 8–18.  
 Murillo-Rodríguez E, Barciela Veras A, Barbosa Rocha N et al.: An overview of the clinical uses, pharmacology, and safety of modafinil. *ACS Chem Neurosci* 2018; 9: 151–158.  
 National Sleep Foundation: 2001 “Sleep in America” Poll. 2001.  
 Pack AI, Black JE, Schwartz JR et al.: Modafinil as adjunct therapy for daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1675–1681.  
 Plywaczewski R, Brzecka A, Bielicki P et al.: Polskie Towarzystwo Chorób Płuc: Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonol Alergol Pol* 2013; 81: 221–258.  
 Sheng P, Hou L, Wang X et al.: Efficacy of modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e81802.  
 Sousa A, Dinis-Oliveira RJ: Pharmacokinetic and pharmacodynamic of the cognitive enhancer modafinil: relevant clinical and forensic aspects. *Subst Abuse* 2020; 41: 155–173.  
 Stahl SM: Podstawy psychofarmakologii. Wydawnictwo Via Medica, Gdańsk 2008.  
 Tadrous R, O'Rourke D, Mockler D et al.: Health-related quality of life in narcolepsy: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2021; e13383.  
 Trotti LM: Idiopathic hypersomnia. *Sleep Med Clin* 2017; 12: 331–344.  
 Wierzbicka A, Wichniak A: Narkolepsja – rozpoznawanie i leczenie. *Psychiatria po Dyplomie* 2020; 17 (1): 23–28.  
 Wierzbicka A, Wichniak A, Waliniowska E et al.: Ocena nasilenia objawów klinicznych, stopnia niepełnosprawności oraz jakości życia w narkolepsji i innych hipersomniach. *Sen* 2007; 7 (2): 88–93.