

Psikiyatrik Bozukluklarda Modafinil Kullanımı

Use of Modafinil in Psychiatric Disorders

Mehmet Hanifi Kocaçaya, Ümit Sertan Çöpoğlu, Musa Şahpolat, Mustafa Arı

Özet

Modafinil narkolepsi ve diğer gündüz uykululuğu yapan hastalıklarda kullanılan amfetaminden farklı nörokimyasal ve davranışsal özellikleri olan psikostimulan bir ilaçtır. Modafinilin dopaminerjik, histaminerjik, noradrenerjik glutamaterjik, GABAerjik ve serotoninerjik etkileşimleri vardır. Ayrıca antioksidatif mekanizmalar aracılığıyla nöroprotektif etkilerinin olduğu da gösterilmiştir. Bunun yanında modafinil; bipolar bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve şizofreni gibi psikiyatrik hastalıklarda endikasyon dışı kullanımıyla ilgili gelecek vaatetmektedir. Bu derlemede modafinilin psikiyatrik hastalıklarda klinik kullanımın ele alınması amaçlanmıştır.

Anahtar sözcükler: Modafinil, psikiyatrik hastalıklar, ekleme tedavisi.

Abstract

Modafinil, is a psychostimulant drug with neurochemical and behavioural effects, distinct from those of amphetamine. It is used to treat patients with narcolepsy and other excessive sleepiness. Modafinil has dopaminergic, noradrenergic, histaminergic, glutamergic, serotonergic and GABAergic interactions. It is also shown that modafinil has neuroprotective effects via antioxidative mechanisms. Besides modafinil shows initial promise for a variety of off-label indications in psychiatry, including bipolar disorder, attention-deficit/hyperactivity disorder, and schizophrenia. The aim of this article is to review the literature on clinical use of modafinil in psychiatric disorders.

Key words: Modafinil, psychiatric disorders, adjunctive treatment.

MODAFİNİL, kimyasal ve farmakolojik özellikleri merkezi sinir sisteminin diğer uyarıcılarından farklı olan uyanıklık sağlayan sempatomimetik olmayan yeni bir ilaç sınıfının ilk üyesidir. Modafinil ilk kez Aralık 1998'de Amerika Birleşik Devletleri'nde narkolepsiyle ilişkili aşırı uykululuk tedavisinde kullanım için onaylanmış tek ilaçtır (Cephalon 2004). Ocak 2004'te ise narkolepsisi olan, vardiyalı çalışmaya ya da tıkaçtı uyku apnesine bağlı aşırı uyku halinin tedavisinde uyanıklığı sağlamak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi'nden (FDA) onay almıştır (Cephalon 2004). Modafinil kullanımını birçok psikiyatrik bozukluk açısından araştırılmakla birlikte en kapsamlı araştırmalar genelde çocukluk ve yetişkin çağı dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) alanında olmuştur (Dell'Osso ve ark. 2014). Bu derlemede amaç, literatür eşliğinde modafinilin psikiyatrik hastalıkların tedavisindeki etkinliği ve kullanımının incelenmesidir.

Biyolojik ve Moleküler Özellikleri

Moleküler formülü C₁₅H₁₅NO₂S olan modafinil (2-difenilmetilsülfinilasetamid) oral yoldan kullanılan yapısal ve kimyasal olarak diğer santral sinir sistemi uyarıcılarıyla ilişkili olmayan uyanıklık sağlayıcı bir ilaçtır (Cephalon 2004). Modafinilin 15 saatlik eliminasyon yarılanma ömrü günde tek doz olarak uygulanmasına olanak sağlamaktadır. Dozun uygulanmasından 2-4 saat sonra plazma düzeyinde pik seviyelere ulaşılmakta ve 2-4 gün sonra 200-400 mg/günlük dozlarla kararlı durum plazma düzeyleri gerçekleşmektedir (Robertson ve Hellriegel 2003).

Modafinil hemen tümüyle karaciğerde (yaklaşık % 90) metabolize edilmektedir ve %10'dan daha azı değişime uğramaksızın idrarla atılmaktadır. Modafinilin en az yedi farklı çeşit metaboliti saptanmıştır, ancak plazmada bunlardan yalnızca ikisinin (modafinil asit, modafinil sülfon) konsantrasyonu önemli düzeylere ulaşmaktadır ve ilacın uyanıklığı teşvik edici aktivitesinde ikisinin de katkısı olmadığı belirtilmektedir (Moachon ve ark. 1996, Robertson ve Hellriegel 2003.).

Günümüzde modafinilin net etki mekanizması henüz bilinmemektedir. Ancak nörokimyasal etkileri incelendiğinde hayvan çalışmalarında, modafinilin dopaminerjik, noradrenerjik, glutamaterjik, GABAerjik, serotoninerjik, oreksinerjik ve histaminerjik yollarla etkileşime girdiği gösterilmiştir (Makela ve ark. 2003). Modafinilin özellikle dopamin gerilim bölgelerine yönelik zayıf fakat oldukça seçici bir bağlanma afinitesi olduğu saptanmıştır (Mignot ve ark. 1994). Modafinilin hipokretin/oreksin agonistinin bir parçası gibi davranarak locus sereleusta adrenerjik nöronlar üzerinde uyarıcı etki yaptığı düşünülmektedir (Elovic 2000, Pierre ve ark. 2007).

Prelinik araştırmalarda modafinil ve amfetaminin farmakolojik profillerinin farklı olduğu gösterilmiş olup bu çalışmalarda modafinilin etki mekanizmasının dopaminerjik uyarıcılardan farklı olduğuna dikkat çekilmektedir (Mignot ve ark. 1994, Simon ve ark. 1995, Lin ve ark. 1996, Edgar ve Seidel 1997). Lin ve arkadaşları (1996) tarafından kedilerde c-fos ekspresyonunun ölçüldüğü bir çalışmada amfetamin ve metilfenidatla yaygın beyin aktivasyonu olduğu belirtilmiş ve nükleus akkumbenste güçlü c-fos işaretlenmesi görülmüştür. Bunun tersine modafinilin ise seçici olarak hipotalamusun normal uyanıklık halini sağladığı düşünülen alanlarında etkili olduğu saptanmış, bu alanlarda amfetamin ve metilfenidatın aktivitesinin ise zayıf olduğu belirtilmiştir (Mignot ve ark. 1994).

Yine prelinik bir çalışmada dikkat çekici bir bulgu, modafinile bağlı nükleus akkumbenste nöronal aktivitede ve dopamin düzeylerinde önemli artışlar olmaması ve dopamin antagonisti haloperidolün modafinil aktivitesi üzerinde etkisinin bulunmamasıdır (Lin ve ark. 1992). Yine bu çalışmada haloperidolün kedilerde modafinille sağlanan uyanıklığı inhibe etmediği ya da lokomotor aktivitede azalmaya yol açmadığı, amfetamin ile sağlanan uyanıklığı inhibe ettiği ve lokomotor aktivitede azalmaya yol açtığı gösterilmiştir (Lin ve ark. 1992). Bu durumun modafinilin dopamin geri alım bölgelerine afinitesinin zayıf olmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (Mignot ve ark. 1994).

Wisor ve arkadaşları (2001) tarafından yapılan çalışmada dopamin taşıyıcı geni (DAT) etkisizleştirilmiş farelerde modafinilin etki yapmadığı gösterilmiştir. Aynı şekilde Nishino ve arkadaşları da (1998) modafinilin DAT bölgelerine yönelik düşük afinitesinin uyanıklık sağlayıcı etkisiyle bağlantılı olabileceğini ileri sürmüştür. Noradrenerjik yolların aracılık ettiği modafinil aksiyonuna ilişkin kanıtlar da çelişkilidir. Modafinil

fizyolojik dozlarda adrenerjik reseptörlere bağlanmaz (Mignot ve ark. 1994). Diğer yandan, modafinil kullanımı sıçanların prefrontal korteksinde ve medyal hipotalamusunda noradrenalin seviyelerinin yükselmesine neden olmaktadır (Antonelli ve ark. 1998, Makela ve ark. 2003).

Ratlarda modafinil uygulanması ile birlikte, nöron glutamatını aktive etme düzeylerinin talamus, hipokampus, striatum, medial preoptik bölge ve posterior hipotalamus bölgelerinde arttığı gösterilmiştir (Makela ve ark. 2003). Ayrıca modafinil doz bağımlı olarak korteks (Tanganelli ve ark. 1995), medial preoptik bölge ve posterior hipotalamus (Ferraro ve ark. 1999), striatum ve globus pallidus (Ferraro ve ark. 1998) ve yüksek dozlarda hipokampus (Ferraro ve ark. 1997a) talamus (Ferraro ve ark. 1997a) ve nukleus akkumbens (Ferraro ve ark. 1997b) gibi beyin birçok bölgesinde, gama-aminobutirik asit (GABA) seviyelerini düşürür. Ayrıca, modafinilin GABA salınımlarındaki etkileri serotoninerjik inhibitörler ve serotonin selektif nörotoksinler tarafından ortadan kaldırılır. Böylelikle, beyin bazı bölgelerinde modafinil, beyin ana inhibitör nörotransmitteri olan GABA'nın seviyelerini düşürürken serotonin ve eksitator bir nörotransmitter olan glutamatin seviyelerini artırmaktadır (Makela ve ark. 2003).

Modafinilin Nöroprotektif Etkisi

Modafinilin uyku/uyanıklık sistemi üzerinde etkinliğinden başka bir takım antioksidatif süreçleri içeren önemli derecede nöroprotektif etkileri de olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (Antonelli ve ark. 1998, Jenner ve ark. 2000). Peirard ve arkadaşları (1995) iki boyutlu COSY H-NMR yöntemini kullanarak glutamat-glutamin, aspartat, inositol ve kreatin-fosfokreatinden oluşan *in vivo* kortikal havuzu ölçmüşlerdir. Modafinilin tüm bu maddelerden oluşan kortikal havuzu artırdığını bulmuşlar ve modafinilin kreatin-fosfokreatini artırma yoluyla meydana getirdiği yüksek metabolik aktivasyonuna bağlı olarak nöroprotektif etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Antonelli ve arkadaşları (1998) sıçanların kültürlenmiş kortikal nöronlarında GABA salınımını ve GABA alınımını ölçerek, modafinilin glutamat sitotoksitesine ilişkin nöroprotektif etkisini çalışmışlardır. Glutamat reseptör antagonistlerinin aksine, modafinilin GABA salınımında başlangıçta görülen azalmaları tamamen engellemeyi; fakat modafinilin uygulandıktan sonraki yarım saat içerisinde, modafinile değil de glutamata maruz kalan hücrelerde görülen GABA salınımında daha fazla azalma yaşanmasını engelleyebildiğini bulmuşlardır. Modafinilin glutamata maruz kalmayan nöronlarda GABA salınımı veya alınımı üzerinde de herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Bu çalışma özellikle modafinilin sadece ek GABA salınımını tetiklediğini, ayrıca hücrelerin glutamata (sitotoksik olduğundan) maruz kaldıktan sonra nörosekretör bağlama mekanizmalarını geri kazanmalarına yardımcı olabileceğini göstermesi açısından önem arz etmektedir.

Jenner ve arkadaşları (2000) beyine toksik bir kimyasal olan MPTP (1-methyl-4-phenyl-1, 2, 4, 5-tetrahydropyridine) uygulanan maymunlarda modafinilin nöroprotektif ve anti-parkinson etkilerini inceledikleri bir çalışmada, MPTP'nin sebep olduğu parkinsonizm belirtilerinin MPTP uygulandıktan 11 ay sonra modafinil ile iyileştirilebileceklerini göstermişlerdir. Lin ve arkadaşları ise (1996) MPTP ile birlikte modafinil uygulamasının MPTP'nin başlangıçtaki lokomotor etkilerini önleyemediğini, fakat iki hafta içerisinde lokomotor aktivitenin tekrar kazanılmasını sağlayabildiğini göstermişlerdir. Modafinilin önceden yaralanmış hayvanlarda lokomotor etkileri tetiklediği ve

nöroprotektif olduğu fakat dopamin taşıyıcısı yoluyla hücreye giren MPTP'nin başlangıçtaki hasar yapıcı etkilerini önleyemediği için dopamin taşıyıcısını etkili bir biçimde bloke edemediği sonucuna varmışlardır.

Psikiyatrik Hastalıklarda Modafinilin Kullanımı

Modafinil esas olarak narkolepsi, idiopatik hipersomni ve obstruktif uyku apne sendromu gibi gündüz uykululuğu ile giden hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Geç saatlere kadar çalışmak, uzun süre dikkat ve konsantrasyonunu devam ettirmek isteyen bireyler tarafından da kullanılabilir (Aktas ve Yalvac 2015). Birçok psikiyatrik bozuklukta modafinilin eklemeye tedavisi olarak kullanımı araştırılmıştır. Özellikle DEHB tedavisinde modafinil eklenmesiyle ilgili birçok çalışma mevcuttur (Dell'Osso ve ark. 2014)

Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB)

DEHB çocuklarda yaygın görülen bir nöro-davranışsal bir bozukluktur ve okul çağındaki çocukların %2-18'ini etkilediği tahmin edilmektedir. Davranışsal müdahalelerin yanı sıra, psikolojik ve eğitsel müdahaleler, uyarıcı ilaçlar DEHB'nin tedavi edilmesinde başlıca dayanaklardır. DEHB'nin tedavisi için uygulanan mevcut ilaçlar metilfenidat ve amfetamin içerir; bu ilaçların kullanımı bazı hastalarda yan etkiler, etkinliğin az olması veya bağımlılık potansiyeli nedeniyle sınırlandırılabilir. Modafinil yapısal olarak ve farmakolojik açıdan bu ilaçlardan farklı olup daha az yan etki ile DEHB belirtilerini azaltabilmektedir (Faraone ve ark. 2006, Dell'Osso ve ark. 2014).

DEHB hastalarında 200mg/gün modafinil diğer stimülanlarla benzer etki gösterdiği ve bilişsel fonksiyonlar üzerine pozitif etkilerinin olduğu gösterilmiştir (Dell'Osso ve ark. 2014, Conners ve ark. 1998). Bu etkinliğine rağmen çocuk ve ergenlerde FDA tarafından ciddi dermatolojik toksisite (Stevens-Johnson sendromu) nedeni ile onaylanmamıştır. Sırasıyla 248, 190 ve 200 DEHB'li çocuğu ve genci (6-17 yaşlarında) kapsayan randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grupların kullanıldığı üç çalışmada hastalara rastgele 2:1 oranında 7-9 hafta boyunca modafinil (vücut ağırlığına göre günde bir kez 170-425 mg) veya plasebo verilmiş. Tüm çalışmalarda birincil etkililik ölçütü olarak, başlangıç değerinden yapılan son görüşmeye kadar DEHB Derecelendirme Ölçeği IV'ün Okul versiyonunun (DEHB-RS-IV) ortalama puanında meydana gelen değişim kullanılmıştır. Son görüşmedeki DEHB-RS-IV'ün toplam ortalama puanı başlangıç puanı ile karşılaştırıldığında, modafinil kullanlarda plasebodan anlamlı derecede daha fazla düşüş gösterdiği bulunmuştur (Visser ve ark. 2003, Biederman ve ark. 2005, Greenhill ve ark. 2006, Swanson ve ark. 2006).

Taylor ve arkadaşları ise (2010) erişkin DEHB'si olan 18-59 yaşları arasında 21 hastada modafinilin bir uyarıcı olan dekstroamfetamin ve plasebonun etkililiği ile karşılaştırdığı randomize, çift körlü, plasebo kontrollü, çapraz geçişli bir çalışmada yetişkin DEHB'sinde modafinilin dekstroamfetamin kadar etkili olduğunu göstermiştir. Fakat bu kadar az olgu sayısının olduğu bir çalışmadan terapötik karar vermenin erken olabileceği ve modafinilin yetişkin DEHB'sindeki rolünü belirlemek için daha kapsamlı ve uzun vadeli çalışmaların yapılması gerektiği bir gerçektir.

Duygudurum Bozuklukları

Uyanıklık düzeyini artıran ilaçların, aşırı uykululuk ve diğer uyku bozuklukları gibi gündüz uyku/uyanıklık düzeyini bozan durumlarda önemli iyileşme sağladığı ayrıca farklı nöropsikiyatrik bozukluklarda da semptomatik düzelme sağladığı bilinmektedir. Gerçekten de antipsikotik, duygudurum düzenleyici, anksiyolitik ve antidepresanları içeren pek çok psikotrop ilaç sedasyon yapmakta ve uyanıklık sağlayıcı ilaçların semptomatik kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Buradan hareketle modafinilin depresyon ve bipolar depresyon tedavisini güçlendirmede etkili olabileceği düşünülmüştür. Fava ve arkadaşları (2003) major depresif bozukluğu olan ve tedaviye kısmi yanıt veren 348 hastada antidepresan tedaviye 6-8 hafta modafinilin eklenmesiyle bu hastalarda depresif belirtilerde reziduel yorgunluk ve gündüz uykululuğunda belirgin iyileşmeler görüldüğünü bildirmiştir. DeBattista ve arkadaşları (2003) major depresif bozukluğu olan 136 hastadan oluşan, antidepresan tedaviye kısmi yanıtı takiben ek modafinil (100-400 mg) ile 6 haftalık çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada birinci haftada uykululukta ikinci haftada ise yorgunlukta, plaseboya kıyasla, başlangıca göre anlamlı düzeyde iyileşme tespit etmiştir. Ancak sonlanım noktasında plasebodan farklılık ve iyileşme saptanamadığı bildirilmiştir.

Yapılan bir başka çalışmada tedaviye yanıtız major depresyon hastalarında fluoksetin veya paroksetin tedavisine eklenen 200 mg/gün modafinil dozlarının hastalarının klinik belirtilerinde ilk haftadan itibaren iyileşme göstermeye başladığı, hastaların %40'unda ikinci haftada, %58'inde altıncı haftada remisyon sağlandığı bildirilmiştir (Ninan ve 2004). Burada dikkat çeken konu, çalışmalarda kullanılan dozların genellikle 100-300 mg (düşük veya orta doz) arasında olması ve uykululuk ve yorgunluk belirtilerinin belirgin olduğu vakaların tercih edilmesidir. En sık izlenen yan etkiler baş ağrısı, sinirlilik ve bulantıdır. Ayrıca depresif hastalarda modafinilin yol açtığı mani ve psikoz olguları bildirildiğinden bu konuda da dikkatli olunmalıdır (Mariani ve ark. 2005, Vorspan ve ark. 2005).

Bipolar depresyonun da major depresyonda olduğu gibi halsizlik ve uyku hali ile seyretmesi nedeniyle de bu hasta grubu içinde modafinilin yararlı olabileceği düşünülmüş ama çalışmalarda bu alanda kesin etkili olduğu gösterilememiştir (Fava ve ark. 2005). Yakın tarihli bipolar depresif ataklı 85 hastanın incelendiği plasebo kontrollü altı haftalık bir çalışmada ek tedavi olarak uygulanan ortalama 174 mg/gün modafinil, vakaların %44'ünde iyileşme sağlarken plaseboda bu oranın %23'de kaldığı ve modafinilin plasebodan üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca yeni atakları tetiklenme olasılığı ise plaseboya kıyasla oldukça düşük bulunmuştur (Frye ve ark. 2007) Yine farklı bir çalışmada bipolar depresyonda antidepresan tedaviye ek olarak verilen modafinil tedavisinin (100-290 mg/gün) kalıntı belirtilerinden yorgunluk ve uykululuk şikâyetlerinde iyileşme sağladığı ifade edilmiştir (Dell'Osso ve ark. 2014).

Günlük 1200 mg lityum, 1500 mg valproat ve 150 mg venlafaksin alan kronik bipolar depresyonlu hastaya 200 mg/gün modafinil eklenmesi ile ultra hızlı (3-4 saat) mani-benzeri tablonun geliştiği bildirilmiştir (Fountoulakis ve ark. 2008). Geriye dönük bir çalışmada tedavilerinin herhangi bir döneminde modafinil kullanan unipolar ya da bipolar hastalar değerlendirilmiş ve 31'i bipolar I, 33'ü bipolar II ve 118'i unipolar depresyon tanılı olan 191 hastanın hiç birinde manik kayma olmadığı bildirilmiştir (Nasr ve ark. 2006). Plasebo kontrollü bir çalışmada ise, bipolar depresyon hastalarında 6 hafta süre ile ortalama 177 mg/gün modafinil eklenmesi ile mani-hipomani ortaya

çıktığı, fakat plasebo grubundan anlamlı farklılık göstermediği belirtilmiştir (Frye ve ark. 2007).

En son yayınlanan (2013) Kanada Duygudurum ve Anksiyete Bozuklukları Tedavi Kılavuzunda (CANMAT) bipolar depresyonda modafinilin ikinci sıra tedaviler içinde ekleme tedavisi olarak kullanılması önerilmektedir (Yatham ve ark. 2013). Amerikan Psikiyatri Birliği'nin 2010 yılında yayınladığı en son major depresyon tedavi kılavuzunda da modafinilin dirençli depresyonda güçlendirme tedavisinde kullanılabilir bir seçenek olduğu belirtilmiştir (APA, 2010)

Psikotik Bozukluklar

Modafinil, prefrontal kortekste serotonin, norepinefrin, dopamin düzeylerini, nukleus akkumbensta de dopamin seviyesini artırmaktadır. Bu durumun dopamin transportunun inhibisyonu ile şizofrenideki bilişsel iyileşme ve negatif belirtilerin tedavisine yardımcı olduğuna dair kanıtlar olduğu öne sürülmüştür (Andrade ve ark. 2015). Andrade ve arkadaşları düzenli antipsikotik tedavi ile takip edilen şizofreni ve şizoaffektif bozukluk tanılı toplam 372 hastayla yaptıkları çalışmalarında 187 hastanın tedavilerine 200-300 mg/gün modafinil veya 150-200 mg/gün armodafinil eklenirken, 185 hastaya ise antipsikotik tedaviye ek olarak plasebo vermişlerdir. Sekiz hafta sonunda modafinil/armodafinil grubunda negatif belirtilerde plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı bir düzelme olduğunu göstermişlerdir. Antipsikotik tedaviye modafinil/armodafinil ekleme tedavisi alanlarda ise pozitif belirtilerde herhangi bir farklılık/kötüleşme olmadığı bildirilmiştir. PANSS ve BPRS ile değerlendirilen hastalar arasında antipsikotik tedaviye ek olarak modafinil/armodafinil alanların toplam psikopatoloji puanları anlamlı derecede daha düşük saptanmıştır (Andrade ve ark. 2015).

Şizofrenide antipsikotiklerin uyukuluk yan etkisi, negatif belirtiler ya da bilişsel etkinlik için modafinil eklendiği randomize plasebo kontrollü çalışmaların gözden geçirildiği bir metaanalizde, toplam 80 hastanın beşinde (%6) psikotik belirtilerde artış olduğu (plasebo grubunda 70 hastanın ikisinde; %2.9) ifade edilmiştir. Ayrıca bu metaanalizde modafinilin negatif belirtiler üzerine pek etkili olmadığı ancak dikkat ve kısa süreli bellek üzerine olumlu etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Yine metaanalizin esas aldığı altı çalışmanın sadece birinde modafinilin antipsikotiklere bağlı sedasyon ve halsizlik üzerine belirgin bir pozitif etkisinin olduğu bildirilmiştir. (Saavedra-Velez ve ark. 2007). Yine başka bir çalışmada modafinilin şizofreni hastalarında, herhangi bir yan etkiye neden olmadan hipersomni ve negatif belirtiler üzerine olumlu etkisinin olduğu gösterilmiştir (Yu ve ark. 2002).

Teitelman (2001) psikoza bağlı nöroleptik kullanımının yol açtığı sedasyon (iki olgu) ya da beyin travması nedeniyle aşırı gündüz uyukuluğu olan hastalarda (on olgu) modafinil kullandığı olgu serisinde tolerans gelişmesi, etkinlikte azalma ve diğer ilaçlarla olumsuz bir etkileşime rastlanmadığını, bu vakalarda gündüz uyukuluğunun anlamlı derecede azaldığını bildirmiştir.

Şizofreni tedavisinde modafinilin kullanımını araştıran dört küçük, randomize, kontrollü çalışmada, üç çalışma bilişsel fonksiyonları değerlendirirken (iki çalışmada bilişsel fonksiyon tek odak noktasıydı), iki çalışma şizofreninin negatif belirtilerini değerlendirmiş ve sadece bir çalışma pozitif belirtileri değerlendirmiş. İki çalışma sadece tek modafinil dozunu test ederken, diğer çalışmalar 8 hafta sürmüştür. Böylelikle, şizofrenide modafinilin klinik ölçütler üzerindeki etkisini değerlendiren dört küçük çalışmada

(birleştirilmiş hasta toplamı <80), modafinilin şizofreninin pozitif ve negatif belirtileri açısından etkili olmadığı görülmüştür. Bilişsel işlevleri inceleyen üç çalışma arasından, tek modafinil dozu kullanan sadece bir çalışma birkaç belirli fonksiyonda iyileşmeler göstermiş. Ancak, bu çalışmada az sayıda denekle çoklu testler yapıldığı ve bazı testlerin birden fazla sonuç ölçütü olduğu için hata görülme olasılığı yüksektir (Turner ve ark. 2004, Sevy ve ark. 2005, Spence ve ark. 2005, Pierre ve ark. 2007). Ayrıca, oldukça özgül görevlerde tek bir modafinil dozunun neden olduğu bu küçük farklılıkların şizofreni hastalarında klinik açıdan anlamlı iyileşmelerle sonuçlanıp sonuçlanmayacağı kesin değildir.

Modafinilin şizofrenideki pozitif ve negatif belirtiler üzerine etkileriyle ilişkili çelişkili veriler olmakla birlikte uyukuluk hali için etkinliğinin olduğu söylenebilir. Öte yandan şizofrenide modafinilin psikotik belirtileri arttırdığına dair yayınlar da mevcuttur. (Nasr 2004, Ballon ve Feifel. 2006). Ayrıca modafinil kullanımına bağlı psikoz gelişen birçok vaka da bildirilmiştir. (Wu ve ark. 2008, Aktas ve Yalvac 2015) Rudhran ve ark. 21 yaşında yüksek lisans sınavlarına hazırlananson iki yıl boyunca modafinil kullanan ve ilaç dozunu kendi başına 1600 mg/gün'e çıkarıp on 16 ay boyunca bu dozda kullanan bir olguda referans sanrıları, işitsel, görsel ve olfaktor varsanılar geliştiğini bildirmişlerdir (Rudhran ve ark. 2013).

Modafinilin uyanıklığı sağlayıcı etkileri, serotonin sistemi üzerinden ön beyinde GABA salınımını inhibe ederek olmaktadır (McCellan ve ark 1983). Modafinil nükleus akkumbensteki dopamin düzeylerini artırmakta ve GABA salınımını inhibe etmektedir. Aynı zamanda zayıf dopamin geri alım inhibitörü özelliği bulunmaktadır (McCellan ve ark 1983, Kanal ve ark. 2012). Psikoz gelişiminde modafinilin dopamin geri alım inhibisyonu özellikleri etkili olmuş olabilir.

Sonuç

Günümüzde gün içinde uyanıklığı sağlayan pek çok ilaç farklı amaçlarla kullanılmaktadır. Bunlardan bir tanesi olan modafinilin ekstraselüler dopamin, noradrenalin, serotonin, glutamat ve histamin düzeylerinde artışa ve GABA düzeyinde ise azalmaya yol açtığı artık kabul edilmektedir (Robertson ve ark. 2003, Cephalon 2004). Modafinilin uyku/uyanıklık sistemi üzerindeki güçlü etkilerinin yanı sıra, bir takım antioksidatif süreçleri içeren kayda değer nöroprotektif etkileri de olduğu açıktır. (Antonelli ve ark. 1998) Modafinilin serbest radikal seviyelerini doğrudan düşürmek için beyin serbest radikal temizleme sistemindeki enzimler (örn; glutatyon peroksidaz veya süperoksit dismutaz) üzerinde doğrudan etkiye sahip olabileceği açık bir olasılıktır. Çünkü reaktif oksijen türleri ATP üretimini azaltmak ve muhtemelen serbest radikal üretimini artırmak için mitokondriyon üzerinde pozitif olarak geri beslenir (Echtay ve ark. 2002, Brookes ve ark. 2004), böyle bir mekanizma modafinilin kortikal kreatin-fosfokreatin havuzunu artırma yeteneğinden de sorumlu olabilir (Pierard ve ark. 1995).

DEHB'si olan çocuklarda ve gençlerde modafinilin etkili olduğu açıkça söylenebilir (Amiri ve ark. 2008); ancak kısmen ciddi dermatolojik reaksiyonlar nedeniyle FDA'nın onayı alınamamış olması nedeniyle şu anda kullanım açısından dikkatli olunması gerekmektedir. Yetişkin DEHB'si için ise, yapılan çok az olgu sayısının olduğu bir çalışmadan terapötik karar vermenin erken olabileceği ve modafinilin yetişkin DEHB'sindeki rolünü belirlemek için daha kapsamlı ve uzun vadeli çalışmaların yapılması gerektiği bir gerçektir (Taylor ve ark. 2010).

Modafinilin depresyon hastalarında güçlendirme tedavisi veya adjuvan depresyon tedavisinde faydalı olduğuna dair kesin herhangi bir kanıt olmamakla birlikte etkinliğinin olduğunu belirten çalışmaların olduğu söylenebilir (Ninan ve ark. 2004). Ayrıca modafinilin bipolar bozukluğu olan hastalarda manik kayma meydana getirebileceği için, bu hastalarda eğer modafinil kullanılıyorsa dikkatli olunması gerekir. Fakat Frye ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında ise, bipolar depresyon hastalarında 6 hafta süre ile ortalama 177 mg/gün modafinil eklenmesi ile mani-hipomani ortaya çıktığı, plasebo grubundan anlamlı farklılık göstermediği akıld tutulmasında gerektiği de göz ardı edilmemelidir (Frye ve ark. 2007).

Şu ana kadar yapılan çalışmaların sonucunda, modafinilin şizofreni hastalarında etkili olduğuna dair kesin herhangi bir kanıt bulunmamakla birlikte özellikle akut hastalarda negatif belirtiler ve uyukluk hali için etkinliğinin olduğu söylenebilir (Andrade ve ark. 2015). Pozitif belirtiler ve kognisyon açısından ise plasebodan ciddi düzeyde anlamlı farklılık bulunmamıştır (Andrade ve ark. 2015).

Sonuç olarak; Modafinil etki mekanizması halen tam olarak bilinmeyen, esas olarak gündüz uyukluluğu ile giden narkolepsi, idiopatik hipersomni gibi uyku bozukluklarında kullanılan şizofreni, bipolar bozukluk ve depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda ise ekleme tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Özellikle şizofrenide hastalığı kötüleştirme riski olduğu için dikkatle kullanılmalıdır.

Kaynaklar

- Aktas O, Yalvac HD (2015) Modafinil-induced psychosis: a case report. *Archives of Neuropsychiatry*, 52:99-101.
- Amiri S, Mohammadi MR, Mohammadi M, Nouroozinejad GH, Kahbazi M, Akhondzadeh S (2008) Modafinil as a treatment for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in children and adolescents: a double blind, randomized clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:145-149.
- Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S (2015) Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*, 60:14-21.
- Antonelli T, Ferraro L, Hillion J, Tomasini MC, Rambert FA, Fuxe K (1998) Modafinil prevents glutamate cytotoxicity in cultured cortical neurons. *Neuroreport*, 9:4209-4213.
- APA (2010) Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, 3rd ed. Arlington, American Psychiatric Association.
- Ballon JS, Feifel D (2006) A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry*, 67:554-566.
- Belmaker RH (2007) Modafinil add-on in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*, 164:1143-1145.
- Biederman J, Swanson JM, Wigal SB, Kratochvil CJ, Boellner SW, Earl CQ et al. (2005) Efficacy and safety of modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose study. *Pediatrics*, 116:777-784.
- Cephalon, Inc. Provigil (modafinil) prescribing information. Cephalon, Inc, West Chester, PA. USA. 2004.
- Conners CK, Sitarenios G, Parker JD, Epstein JN (1998) The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. *J Abnorm Child Psychol*, 26:257-268.
- DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR (2003) Adjunct modafinil for the shortterm treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*, 64:1057-1064.
- Dell'Osso B, Dobrea C, Cremaschi L, Arici C, Altamura AC (2014) Wake-promoting pharmacotherapy for psychiatric disorders. *Curr Psychiatry Rep*, 16:524.
- Edgar DM, Seidel WF (1997) Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hypersomnolence in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*, 283:757-769.
- Elovic E (2000) Use of Provigil for underarousal following TBI. *J Head Trauma Rehabil*, 15:1068-1071.
- Faraone SV, Biederman J, Mick E (2006). The age-dependent decline of attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis of follow-up studies. *Psychol Med*, 36:159-165.

- Fava M, Thase ME, DeBattista C, Dogramji K, Arora S, Hughes RJ (2007) Modafinil augmentation of selective serotonin reuptake inhibitor therapy in MDD partial responders with persistent fatigue and sleepiness. *Ann Clin Psychiatry*, 19:153–159.
- Fava M, Thase ME, DeBattista C (2005) A multicenter, placebo-controlled study of modafinil augmentation in partial responders to selective serotonin reuptake inhibitors with persistent fatigue and sleepiness. *J Clin Psychiatry*, 66:85–93.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert F, Fuxe K (1997a) The antinarcotic drug modafinil increases glutamate release in thalamic areas and hippocampus. *Neuroreport*, 8:2883–2887.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K (1997b). Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry*, 42:1181–1183.
- Ferraro L, Antonelli T, O'Connor WT, Tanganelli S, Rambert FA, Fuxe K (1998). The effects of modafinil on striatal, pallidal and nigral GABA and glutamate release in the conscious rat: evidence for a preferential inhibition of striato-pallidal GABA transmission. *Neurosci Lett*, 253:135–138.
- Ferraro L, Antonelli T, Tanganelli S, O'Connor WT, Perez de la Mora M, Mendez-Franco J et al (1999). The vigilance promoting drug modafinil increases extracellular glutamate levels in the medial preoptic area and the posterior hypothalamus of the conscious rat: prevention by local GABA_A receptor blockade. *Neuropsychopharmacology*, 20:346–356.
- Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P, Magiria S, Kantartzis S, Iacovides A (2008) Ultra short manic like episodes after antidepressant augmentation with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 32:891-892.
- Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J et al. (2007) A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1242-1249.
- Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal BR, Earl CQ et al. (2006) A randomized, double-blind, placebo-controlled study of modafinil film coat coadministered tablets in children and adolescents with attention-deficit/ hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 45:503-511.
- Jenner P, Zeng BY, Smith LA, Pearce RK, Tel B, Chancharme L et al. (2000) Antiparkinsonian and neuroprotective effects of modafinil in the MPTP-treated common marmoset. *Exp Brain Res*, 133:178–88.
- Lin JS, Hou Y, Jouvett M (1996) Potential brain neuronal targets for amphetamine-, methylphenidate-, and modafinil-induced wakefulness, evidenced by c-fos immunocytochemistry in the cat. *Proc Natl Acad Sci USA*, 93:14128–14133.
- Lin JS, Roussel B, Akaoka H, Fort P, Debilly G, Jouvett M (1992) Role of catecholamines in the modafinil and amphetamine induced wakefulness, a comparative pharmacological study in the cat. *Brain Res*, 591:319-326.
- Kanal MG, Ozkan C, Doganavsargil O, Eryilmaz M (2012) Late onset mania possibly related to modafinil use: A case report. *Klinik Psikofarmakol Bulteni*, 22:71-74.
- Makela EH, Miller K, Cutlip WD 2nd (2003) Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry*, 64:485–486.
- Mariani JJ, Hart CL (2005) Psychosis associated with modafinil and shift work. *Am J Psychiatry*, 162:1983.
- McClellan KJ, Spencer CM (1998) Modafinil: a review of its pharmacology and clinical efficacy in the management of narcolepsy. *CNS Drugs*, 9:311-324.
- Mignot E, Nishino S, Guilleminault C, Dement WC (1994) Modafinil binds to the dopamine uptake carrier site with low affinity. *Sleep*. 17:436-437.
- Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, Matinier D (1996) Pharmacokinetic profile of modafinil. *Medicamentos de actualidad*, 32:23-33.
- Moss SB, Nair R, Vallarino A, Wang S (2007) Attention deficit/hyperactivity disorder in adults. *Prim Care*, 34:445-473.
- Murphy KR, Barkley RA (1996) Updated adult norms for the DEHB Behavior Checklist for Adults. *DEHB Report*, 4:12-16.
- Nasr S (2004) Modafinil as adjunctive therapy in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry*, 16:133-138.
- Nasr S, Wendt B, Steiner K (2006) Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: a replication study from a large private practice. *J Affect Disord*, 95:111-114.
- Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC (2004) 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*, 65:414-420.
- Nishino S, Mao J, Sampathkumar R, Shelton J (1998) Increased dopaminergic transmission mediates the wake-promoting effects of CNS stimulants. *Sleep Res*, 1:49-61.
- Pierard C, Satabin P, Lagarde D, Barrère B, Guezennec CY, Menu JP et al. (1995) Effects of a vigilance-enhancing drug, modafinil, on rat brain metabolism: 2D COSY 1H-NMR study. *Brain Res*, 693:251–256.
- Pierre JM, Pelioan JH, Wirshing DA, Wirshing WC, Marder SR (2007) A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for modafinil for negative symptoms in schizophrenia. *J Clin Psychiatry*, 65: 705-710.
- Robertson P Jr, Hellriegel ET (2003) Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinetics*, 42:123-137.

- Rudhran V, Manjunatha N, John JP (2013) High-dose, self-administered modafinil-related psychosis: is it the pedal in the prodrome of psychosis? *J Clin Psychopharmacol*, 33:576-577.
- Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP (2009) Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry*, 70:104-112.
- Sevy S, Rosenthal MH, Alvir J, Meyer S, Wisweswaraiiah H, Gunduz-Bruce H et al. (2005) Double-blind, placebo controlled study of modafinil for fatigue and cognition in schizophrenia patients treated with psychotropic medications. *J Clin Psychiatry*, 66 :839-843.
- Simon P, Hemet C., Ramassamy C, Constantin J (1995) Non-amphetamine mechanism of stimulant locomotor effect of modafinil in mice. *Eur Neuropsychopharmacol*, 5:509-514.
- Swanson JM, Greenhill LL, Lopez FA, Sedillo A, Earl CQ, Jiang JG et al. (2006) 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*, 67:137-147.
- Tanganelli S, Perez de la Mora M, Ferraro L, Mendez-Franco J, Beani L, Rambert FA et al (1995). Modafinil and cortical gamma-aminobutyric acid outflow. Modulation by 5-hydroxytryptamine neurotoxins. *Eur J Pharmacol*, 273:63-71.
- Taylor FB, Russo J (2000) Efficacy of modafinil compared to dextroamphetamine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in adults. *J Child Adolesc Psychopharmacol*, 10:311-320.
- Teitelman E (2001) Off-label uses of modafinil. *Am J Psychiatry*, 158:1341.
- Turner DC, Clark L, Pomarol-Clotet E, McKenna P, Robbins TW, Sahakian BJ (2004) Modafinil improves cognition and attentional set shifting in patients with chronic schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 29:1363-1373.
- Wisor JP, Nishino S, Sora I, Uhl GH, Mignot E, Edgar DM (2001) Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci*, 21:1787-1794.
- Visser SN, Lesesne CA (2005) Prevalence of diagnosis and medication treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder: United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 54:842-847.
- Vorspan F, Warot D, Consoli A, Cohen D, Mazet P (2005) Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy. *Am J Psychiatry*, 162:813-814.
- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M (2013) Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar disorders*, 15:1-44.
- Yu BP, Maguire GA, Liffick TF (2002) Modafinil for treatment of the negative symptoms of schizophrenia and antipsychotic induced sedation. *Sleep*, 25:A503.
- Wu P, Jones S, Ryan CJ, Michail D, Robinson TD (2008) Modafinil-induced psychosis. *Intern Med J*, 38:677- 678.

Mehmet Hanifi Kokaçya, Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay; **Ümit Sertan Çöpoğlu**, Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay; **Musa Şahpolat**, Yrd.Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay; **Mustafa Arı**, Doç.Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi, Hatay .

Yazışma Adresi/Correspondence: Mehmet Hanifi Kokaçya, Mustafa Kemal Üniv. Tıp. Fak. Psikiyatri ABD, Hatay Turkey. E-mail: mhkokacya@mku.edu.tr

Bu makale ile ilgili herhangi bir çakar çatışması bildirilmemiştir - No conflict of interest is declared related to this article

Çevrimiçi adresi / Available online: www.cappsy.org/archives/vol8/no1/

Geliş tarihi/Submission date: 1 Mayıs/May 1, 2015 - **Kabul Tarihi/Accepted** 5 Haziran/June 5, 2015
