

Düşük Doz Modafinil ile Antidepresan Tedavi

Musa Sahpolat¹

Kilis Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Kilis - Türkiye

Yazışma adresi / Address reprint requests to: Musa Sahpolat, Kilis Devlet Hastanesi, Psikiyatri Kliniği, Asit Mah., Hastane Sok., No: 31, Merkez/Kilis, Türkiye

Telefon / Phone: +90-348-822-1111/1280

Elektronik posta adresi / E-mail address: drmsahpolat@hotmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 7 Mart 2016 / March 7, 2016

İlk düzeltme öneri tarihi / Date of the first revision letter: 28 Mart 2016 / March 28, 2016

Kabul tarihi / Date of acceptance: 18 Nisan 2016 / April 18, 2016



Sayın Yayın Yönetmeni;

Modafinil, kimyasal ve farmakolojik özellikleri uyandırıcı sağlayan diğer merkezi sinir sistemi uyarıcılarından farklı olan sempatomimetik olmayan yeni bir ilaçtır (1). Modafinil narkolepsisi olan, vardiyalı çalışma nedeniyle ya da tıkayıcı uyku apnesine bağlı aşırı uyku hali nedeniyle tedavi gören hastalarda uyanıklığı sağlamak amacıyla Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından tedavide kullanım onayı almıştır (1,2). Modafinilin son araştırmalarda gündüz aşırı uyku hali ve narkolepsi dışında unipolar ve bipolar depresyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozukluğu, şizofreni, obstrüktif uyku apnesi, multipl skleroz, parkinson hastalığı, miyotonik distrofi, kronik yorgunluk sendromunda, opiyat intoksikasyonunda, anestezi sonrası halsizlikte ve jet-lag gibi hastalıklarında tedavisinde etkin olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (3). Günlük tavsiye edilen doz aralığı tek defada ya da ikiye bölünmüş dozlarda 200-400mg/gündür (4). Bu yazının, tek başına modafinilin düşük dozlarda (100mg/gün) kendi kendine yürütülmüş bir antidepresan tedavi perspektifi olması açısından ilgi çekici olduğu düşünülmektedir.

21 yaşında, bekar, işçi, ilkökul mezunu (5 yıllık eğitim süresi), tek çocuk, erkek hasta, polikliniğimize yaklaşık 20 gün önce başlayan dikkat dağınıklığı, apati,

sinirlilik, kas ağrıları, hayattan zevk alamama, mutsuzluk, keyifsizlik gündüz uyuklama halişikayetleri ile başvurdu. Öyküsünde 3 yıldır depresyon tanısıyla çok çeşitli antidepresif tedavilere rağmen düzelmeyen depresif belirtileri için son 1 yıldır antidepresan tedaviye eklenen fakat hastanın antidepresan tedavisini keserek kendi kendine yürütülmüş bir antidepresan tedavi olarak tek başına modafinil 100mg/gün kullanımı vardı. Hastanın kliniğinde en az 6 aydır iyilik hali olması nedeni ile yaklaşık 20 gün önce modafinil tedavisi kesilince dikkat dağınıklığı, apati, sinirlilik, kas ağrıları, hayattan zevk alamama, gündüz uyuklama hali, anksiyete, halsizlik, bitkinlik gibi belirtiler yaşadığını belirtti. Rutin kan tetkiklerinde açlık kan şekeri, elektrolitler, tam kan sayımı, böbrek, karaciğer ve tiroid fonksiyon testleri, vitamin B12 ve folik asit düzeyi normal sınırlardaydı. Psikiyatrik muayenesinde anksiyete ve depresif bulgular ön plandaydı, manik ya da psikotik herhangi bir bulgusu yoktu. Hasta DSM-IV tanı kriterlerine göre değerlendirildiğinde hastaya major depresif nöbet tanısı konuldu. Hastanın komorbid başka bir psikiyatrik rahatsızlığı yoktu. Hastada depresif belirtilerin eşlik edebileceği kronik yorgunluk sendromu, uyku bozuklukları gibi modafinilin etkinliğinin olabileceği herhangi bir hastalık belirtisi ya da hastalık bulunmamaktaydı. Nörolojik sistem muayenesi normaldi. Herhangi bir

kronik sistemik hastalığı olmayan hastanın öyküsünde; sırasıyla 3 ay kadar essitalopram 20mg/gün, 4 ay kadar essitalopram 20mg/gün ve mirtazapin 30mg/gün kombinasyonu, 3 ay kadar fluoksetin 40mg/gün kullandığını fakat belirgin fayda görmediğini ve en son fluoksetin 40mg/gün tedavisine eklenen modafinil 100mg/gün tedavisini son 1 yıldır kendi kendine yürütülmüş bir antidepresan tedavi olarak tek başına modafinil 100mg/gün kullanmaya başladığından bu yana depresif şikayetlerinde belirgin düzelme olduğunu belirtti.

Bu olgu, bize daha önce farklı antidepresan tedavilerden yanıt alamayan depresif bir hastada tek başına modafinilin kendi kendine yürütülmüş bir antidepresan tedavi perspektifi olması, modafinilin kesilmesi ile meydana gelen belirtilerin (dikkat dağınıklığı, apati, sinirlilik, kas ağrıları, hayattan zevk alamama, gündüz uyuklama hali, anksiyete, halsizlik gibi) önemli bir bölümünün antidepresan kesilme belirtileri (5) ile örtüşmesi nedeniyle bu olguda modafinilin antidepresan olarak kullanıldığını düşündürmektedir.

Literatürde major depresyonda monoterapi olarak modafinil ve psikostimulanların kullanımını değerlendiren çeşitli çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda genel olarak psikostimulanlar, modafinil ve plasebo arasında anlamlı farklılık olmadığı belirtilmiştir (6,7). Ancak bizim olgumuza benzer şekilde antidepresanlara kısmi yanıtla ya da dirençli depresif nöbet tanısı alan 7 hasta ile yapılan açık uçlu çalışmada 100-200mg/gün aralığında modafinil kullanımı sonrası hastaların tamamının belirtilerinde düzelme olduğunu ve herhangi bir yan etki gözlenmediğini belirten çalışmalar da bulunmaktadır (8,9).

Ayrıca literatürde major depresyon tedavisine modafinil eklenmesini değerlendiren çeşitli çalışmalar da bulunmaktadır. Fava ve arkadaşları (10) tedaviye kısmi yanıt veren major depresif bozukluğu olan 348 hastada yaptıkları antidepresan çalışmalarında tedaviye 6-8 hafta modafinilin eklenmesiyle bu hastalarda depresif belirtilerde, reziduel yorgunluk ve gündüz uyukluğunda belirgin iyileşmeler görüldüğünü bildirmiştir. Tedaviye yanıtı olmayan major depresyon hastalarında

yapılan başka bir çalışmada fluoksetin veya paroksetin tedavisine eklenen 200mg/gün modafinil dozunun ilk haftadan itibaren hastaların klinik belirtilerinde azalma meydana getirdiği, hastaların %40'unda ikinci haftada ve %58'inde altıncı haftada remisyon sağlandığı bildirilmiştir (11). DeBattista ve arkadaşları (2) antidepresan tedaviye kısmi yanıt veren 136 major depresif bozukluğu olan hastanın tedavisine modafinil (100-400mg) eklendiği 6 haftalık izlem çalışmasında, birinci haftada uyku bozukluğunda, ikinci haftada ise yorgunlukta plaseboya kıyasla başlangıca göre anlamlı düzeyde iyileşme olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmalarda ve bizim olgumuzda olduğu gibi modafinilin antidepresan etkinlik dozu narkolepsi tedavisine dozuna göre daha düşük doz olması dikkati çekmektedir.

Modafinilin günümüzde antidepresan etki mekanizması tam olarak bilinmemesine rağmen; korteks, hipotalamus ve striatumda santral alfa-1 adrenerjik reseptör agonizması, GABA düzeyinde azalma, glutamat düzeyinde artma ve tüberomamiller çekirdeklerdeki uyanıklığı aktive eden histaminerjik nöronların aktivitesini artırarak antidepresif etkisinin olabileceği düşünülmektedir (12,13). Makela ve arkadaşları (14) modafinilin GABA'nın seviyelerini düşürürken glutamat ve serotonin seviyelerini artırdığını belirten çalışmalarında modafinilin serotonin sistemi üzerinden antidepresan etkinliğinin olabileceği belirtilmiştir. Farklı bir çalışmada modafinilin amfetamin türevlerinden farklı olarak noradrenalin veya dopamin salınımına neden olmadığı ve muhtemelen histamin salınımı ve noradrenalin reseptörlerinde agonizma yoluyla antidepresan etkisi olduğu belirtilmektedir (10). Bu bilgiler modafinilin özellikle alfa-1 adrenerjik reseptör agonizması, histamin salınımında artış ve serotonin sistemi üzerinden karmaşık bir şekilde antidepresan etkinliğinin olabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, 100mg/gün gibi düşük dozlarında dahi modafinilin antidepresan etki potansiyeline sahip olabileceği, bu nedenle modafinilin depresyon tedavisinde tek başına kullanılabileceği ya da antidepresanlara eklenmesinin faydalı olabileceği düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adler CH, Caviness JN, Hentz JG, Lind M, Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord* 2003; 18:287-293. **[CrossRef]**
2. DeBattista C, Doghramji K, Menza MA, Rosenthal MH, Fieve RR; Modafinil in Depression Study Group. Adjunct modafinil for the short-term treatment of fatigue and sleepiness in patients with major depressive disorder: a preliminary double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:1057-1064. **[CrossRef]**
3. Ballon JS, Feifel D. A systematic review of modafinil: potential clinical uses and mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:554-566. **[CrossRef]**
4. Schwartz JR. Modafinil: new indications for wake promotion. *Expert Opin Pharmacother* 2005; 6:115-129. **[CrossRef]**
5. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved. *Front Pharmacol* 2013; 4:45. **[CrossRef]**
6. Vaishnavi S, Gadde K, Alamy S, Zhang W, Connor K, Davidson JR. Modafinil for atypical depression: effects of open-label and double-blind discontinuation treatment. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:373-378. **[CrossRef]**
7. Wagner GJ, Rabkin R. Effects of dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double-blind, placebo controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:436-440. **[CrossRef]**
8. Kaufman KR, Menza MA, Fitzsimmons A. Modafinil monotherapy in depression. *Eur Psychiatry* 2002; 17:167-169. **[CrossRef]**
9. Menza MA, Kaufman KR, Castellanos A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:378-381. **[CrossRef]**
10. Fava M, Thase ME, DeBattista CA. 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. **[CrossRef]**
11. Ninan PT, Hassman HA, Glass SJ, McManus FC. Adjunctive modafinil at initiation of treatment with a selective serotonin reuptake inhibitor enhances the degree and onset of therapeutic effects in patients with major depressive disorder and fatigue. *J Clin Psychiatry* 2004; 65:414-420. **[CrossRef]**
12. Moachon G, Kanmacher I, Clenet M, Matinier D. Pharmacokinetic profile of modafinil. *Drugs Today* 1996; 32:327-337.
13. Murillo-Rodriguez E, Haro R, Palomero-Rivero M, Millan-Aldaco D, Drucker-Colin R. Modafinil enhances extracellular levels of dopamine in the nucleus accumbens and increases wakefulness in rats. *Behav Brain Res* 2007; 176:353-357. **[CrossRef]**
14. Makela EH, Miller K, Cutlip WD 2nd. Three case reports of modafinil use in treating sedation induced by antipsychotic medications. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:485-486. **[CrossRef]**