

Modafinil

– nowy środek stymulujący

Modafinil – a new stimulating drug

Streszczenie:

Modafinil jest stosowany w leczeniu hipersomnii. Stosowanie go poza wskazaniami (w celu osiągnięcia lepszych wyników w nauce, zwiększenia aktywności, lub w przypadku *jet lag*) jest bardzo popularne. Jednak wyniki badań dotyczące takiego zastosowania są niejednoznaczne, a działania niepożądane przewyższają ewentualne korzyści.

Słowa kluczowe:

Modafinil, senność, zmęczenie, narkolepsja, praca zmianowa, psychostymulanty.

Summary:

Modafinil is a drug which is used in treatment of hipersomnia. Out label usage of modafinil (in order to achieve better results, increase activity or in case of jet lag) is very popular. However results of researches are unclear and side effects outweigh the possible profits.

Key words:

Modafinil, somnolence, fatigue, narcolepsy, shift work, psychostimulants.



Dominika Pietrzyk

studentka V roku

Wydz. Farmaceutyczny WUM
Koło naukowe „Free radicals”

Zatwierdzono do publikacji: wrzesień 2013 r.

Z powodu nadmiernej senności cierpi około 10 milionów ludzi na świecie. Aż 37 proc. spośród nich deklaruje, że przeszkadza im ona w normalnej aktywności (*National Sleep Foundation*). Hipersomnia powoduje zmęczenie, obniżenie czujności, a w konsekwencji jest jedną z głównych przyczyn wypadków w pracy. U podstaw hipersomnii leży zarówno nieprawidłowy styl życia, jak i współistniejące choroby (np. depresja, choroba Parkinsona, stwardnienie rozsiane).

Kiedy w 1992 roku zarejestrowano modafinil [nazwa chemiczna to: (difenylometylo)- sulfinylo-2-acetamid], nowy lek psychostymulujący, pojawiła się nadzieja dla osób zmagających się z tą przypadłością. Wśród jego wskazań znalazła się nadmierna senność, występująca w przebiegu chorób przewlekłych takich jak narkolepsja czy bezdech senny oraz zaburzenia snu wywołane pracą zmianową. Z lekiem tym wiązano bardzo duże nadzieje, ponieważ pacjenci chorzy na narkolepsję mieli do tej pory

do dyspozycji niewiele metod leczenia. Dobre opinie o modafinilu oraz początkowy brak doniesień o ciężkich działaniach niepożądanych spowodowały, że zaczęto go stosować także poza jego wskazaniami – np. w celu poprawienia koncentracji w leczeniu ADHD. Zyskał też dużą popularność wśród młodych, zdrowych osób jako środek zwiększający wydajność fizyczną i psychiczną.

Mechanizm działania

Klasyczne psychostymulanty (amfetamina i jej pochodne, metylfenidat) mogą powodować poważne skutki uboczne, takie jak zaburzenia psychiczne, manie, psychozy oraz prowadzić do uzależnienia psychicznego. Amfetamina i jej pochodne wykazują działanie sympatykomimetyczne (pobudzają układ współczulny) oraz zwiększają wzrost stężenia neuroprzekaźników: norepinefryny, dopaminy i serotoniny. Spowodowane jest to zwiększonym wydzielaniem neurotransmiterów z błony presynaptycznej

neuronu oraz ich zmniejszonym wchłanianiem zwrotnym. Psychostymulanty powodują zwiększone stężenie dopaminy w synapsie. Długotrwałe stosowanie psychostymulantów powoduje desensytyzację układu nerwowego, co ma na celu skompensowanie silniejszego działania tego neuroprzekaźnika. Mechanizm desensytyzacji leży u podstaw uzależnienia od środków stymulujących – dochodzi do zmniejszenia ilości receptorów D_2 (receptory hamujące czynność neuronów) w mózgu, przez co pacjent musi przyjmować coraz większe dawki substancji, aby uzyskać efekt terapeutyczny.

Modafinil stanowi bezpieczniejszą alternatywę dla środków pobudzających, ponieważ działając w innym mechanizmie wykazuje mniejszy potencjał uzależniający. Dokładny mechanizm działania nie jest do końca poznany, jednak przypisuje mu się oddziaływanie na układ kilku neurotransmiterów. Modafinil wpływa prawdopodobnie na układ noradrenergiczny, jednak badania nie stwierdzają jednoznacznie, czy działa on poprzez receptory α_1 , czy wpływa na wydzielanie i wychwyt zwrotny noradrenaliny. Antagoniści receptorów α_1 blokują

jego działanie u myszy, co wskazywało by na mechanizm receptorowy, jednak w przeciwieństwie do α -agonistów jest nieskuteczny w leczeniu katapleksji.

Prawdopodobne jest także działanie przez inne neuroprzekazniki; modafinil może zmniejszać stężenie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), który jest neurotransmiterem hamującym. U osób cierpiących na narkolepsję stwierdzono obniżony poziom hipokretyny (oreksyna), która reguluje wydzielanie histaminy w TMN (jądro guzkowo-suteczokowate podwzgórza), powodując wzmoczoną czujność. Leczenie modafinilem ma przywracać właściwy poziom tego peptydu.

Ostatnio jednak coraz częściej podkreśla się, że podstawowy mechanizm działania opiera się na stymulacji układu dopaminergicznego, poprzez który działają też klasyczne psychostymulanty. Należy jednak zauważyć istotne różnice pomiędzy ich działaniem.

Modafinil blokując transportery dla dopaminy hamuje jej wychwyt zwrotny i powoduje jej zwiększone stężenie w synapsie. Badania wskazują też na działanie przez receptory D_2 i D_1 . Receptory D_1 są związane z białkiem G_s i działają aktywująco na cyklazę adenylanową, natomiast receptory D_2 (związane z białkiem G_i) hamując działanie tego enzymu hamują aktywność neuronów. Myszy, które były pozbawione receptorów D_2 , i którym podano antagonistę D_1 nie były wrażliwe na działanie leku. Jednak podanie wyłącznie antagonisty receptorów D_2 (haloperidol) nie powoduje redukcji efektu terapeutycznego (w przeciwieństwie od amfetaminy), co wskazywać może na mniejszy potencjał uzależniający.

W celu zbadania, na jakie obszary mózgu oddziałuje modafinil, przeprowadzono badanie na szczurach, w którym zmierzono aktywność genu c-fos. Jest to gen wczesnej odpowiedzi komórkowej, który jest aktywowany przez bodźce zewnętrzne, takie jak światło czy zmiany temperatury i może być wykorzystywany jako marker aktywności neuronów. Aby odróżnić aktywność fizjologiczną od wywołanej podawaniem modafinilu, lek podano w dawce (75 mg/kg) w południe, kiedy szczury wykazują fizjologiczną ak-

tywność. Modafinil stymuluje TMN, neurony produkujące oreksynę, oraz część jądra migdałowatego. Jego wyższa dawka dodatkowo powoduje stymulację ciała prążkowanego i zakrętu obręczy. Amfetamina, w odróżnieniu od modafinilu, pobudza wiele obszarów mózgu, m.in. jądro półleżące, jądro ogoniaste oraz ciało prążkowane. Poprawia także łączność elektryczną neuronów układu siatkowego wstępującego pobudzającego (RAS) oraz neuronów stanowiących połączenie wzgórza i kory mózgowej.

Analiza obszarów aktywowanych przez modafinil potwierdza jego działanie poprzez układ dopaminergiczny oraz GABA-ergiczny. Zróżnicowany mechanizm oraz topografizm działania wskazują, że modafinil wpływa raczej na podwzgórzowy układ regulujący sen i czuwanie, niż stymuluje obszary całego mózgu tak jak inne stymulanty.

Działanie fizjologiczne leku objawia się zmniejszeniem odczucia senności oraz zwiększoną koncentracją; wydłuża również okres, w którym pacjent może pozostawać w fazie aktywności nie przerywanej snem. Amfetamina oraz jej pochodne, oprócz pobudzenia psychicznego, powoduje podniecenie oraz niepokój ruchowy, co objawia się poprzez ruchy stereotypowe (np. żucie, obgryzanie paznokci). Badania wykazały, że przyjmowanie modafinilu nie jest obciążone nadmierną pobudliwością motoryczną. Jest ona co prawda lekko podwyższona, lecz nie jest to wzrost nieproporcjonalny (jak w przypadku metamfetaminy). Jest ona porównywalna do próby kontrolnej, tak więc jest związana z pobudliwością występującą naturalnie w czasie fizjologicznej aktywności.

Po zaprzestaniu stosowania leku organizm rozpoczyna rekompensację mniejszej ilości snu dopiero w drugiej dobie i następuje ona stopniowo. Dzięki temu pacjenci nie odczuwają dyskomfortu wynikającego ze znacznego wydłużenia czasu snu, które występuje w pierwszej dobie po zaprzestaniu stosowania klasycznych psychostymulantów.

Zastosowanie kliniczne

Głównym wskazaniem do stosowania modafinilu jest narkolepsja. Jest to choroba z grupy dyssomnii (schorzenie ob-

jawiające się nieprawidłową ilością i jakością snu), której towarzyszy wzmocniona senność w ciągu dnia, napady snu oraz katapleksja (nagła, obustronna utrata napięcia mięśniowego). Jedno z pierwszych badań przeprowadzonych na 24 osobach cierpiących na narkolepsję wykazało znaczące obniżenie senności oraz zniesienie (co najmniej częściowe) katapleksji w części przypadków. Badanie to wykazało również, że u chorych z ponad 10-letnią historią choroby, lub u tych pacjentów, którzy mają ponad 5 przypadków katapleksji w ciągu dnia, modafinil pomaga tylko w zniesieniu senności. Dalsze badania potwierdzają, że modafinil może być stosowany w leczeniu narkolepsji, jednak jak żaden z dotychczasowych leków nie powoduje wyeliminowania zmęczenia i epizodów senności w całości.

Innym wskazaniem są zaburzenia snu spowodowane pracą zmianową. Okazuje się, że nawet 10 proc. osób pracujących zmianowo może mieć takie problemy. Może się to przyczyniać do spadku wydajności oraz do zwiększenia ilości wypadków podczas pracy, dlatego wciąż poszukuje się skutecznego leku do walki z tą przypadłością. Podanie dawki 200 mg modafinilu od 30 do 60 minut przed rozpoczęciem zmiany spowodowało zmniejszenie obiektywnego uczucia zmęczenia podczas pracy wśród osób badanych, a także zmniejszyła się częstość i długość występujących epizodów senności. Jednak wyniki pokazują, że jest to efekt niewystarczający do normalnego funkcjonowania osób pracujących zmianowo.

Obturacyjny bezdech senny (OSA) charakteryzuje się powtarzającymi się w ciągu nocy epizodami zatrzymania oddechu i wybudzenia ze snu, co skutkuje wzmocnioną sennością w ciągu dnia. Pacjenci mogą korzystać z systemu CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*), który wtłacza podczas snu powietrze do płuc pod zwiększonym ciśnieniem, co zapobiega zapadaniu się ściany gardła i niedotlenieniu. Badania wykazały, że modafinil w połączeniu z terapią CPAP może być skuteczny w leczeniu OSA – zmniejsza senność, poprawia ogólną kondycję kliniczną i jednocześnie podnosi jakość życia pacjentów.

Badania kliniczne potwierdziły też skuteczność stosowania modafinilu w dwubiegunowej psychozie afektywnej (zmniejsza epizody depresyjne) oraz schizofrenii (zwiększa aktywność pacjentów).

Działanie na funkcje poznawcze

Skuteczność stosowania modafinilu została potwierdzona w przypadku pracy zmianowej i przyczyniła się do zwiększenia jego popularności. Informacje o braku uzależnień po jego podaniu oraz większym bezpieczeństwie w porównaniu z klasycznymi stymulantami sprawiły, że modafinilem zaczęli interesować się sami pacjenci – lekarze coraz częściej przepisują go na ich prośbę. Popyt na ten lek wśród internautów jest również duży. Często zaopatrują się w niego studenci, chcący osiągać lepsze wyniki na uczelni, lub biznesmeni, którzy chcą zapobiec nieprzyjemnym skutkom *jet lag* (dyskomfort wynikający ze zmiany strefy czasowej), a także chcących podnieść swoją wydajność. Należy jednak zastanowić się czy stosowanie go w takich sytuacjach jest uzasadnione.

Badania na myszach wykazały, że modafinil powoduje zwiększenie motywacji podczas wykonywania zadań – działanie to było podobne do wywołanego przez inhibitory transporterów dopaminy, co potwierdza możliwe działanie przez receptory D₁. Jego podanie zmniejsza też czas odpowiedzi oraz szybkość wykonywania zadania. Dzięki temu może mieć nie tylko potencjalny wpływ na polepszenie uzyskiwanych wyników, ale być też pomocny u pacjentów chorych na schizofrenię, u których występuje apatia.

Przeprowadzono również badanie mające na celu porównanie działania dekstroamfetaminy (w dawce 20 mg), kofeiny (600 mg) i modafinilu (400 mg) na zdrowych ochotnikach. Osoby pozbawione snu przez 64 godziny wykonywały proste zadania – zmierzono szybkość ich wykonania oraz ilość popełnionych błędów. Pacjenci, którzy przyjęli modafinil w dawce 200 mg mieli płynniejszą wymowę, potrafili lepiej wypowiedzieć swoje myśli oraz popełnili mniej błędów niż grupa kon-

trolna. Wyniki wskazują, że dawka 400 mg może mieć większe działanie w tym zakresie niż 200 mg. W porównaniu z kofeiną nie wykazano statystycznie znaczących różnic.

Działanie modafinilu zbadano również na osobach, które miały zapewnioną normalną ilość snu (bez jego deprywacji). Ochotnicy wykonywali zadania pamięciowe na dwóch poziomach trudności. Wyniki wskazują, że pojedyncze podanie leku ma niewielki wpływ na poprawność rozwiązywanych zadań, natomiast skuteczniej zmniejsza ilość popełnianych błędów podczas rozwiązywania trudniejszych zadań.

Analiza wyników badań nie odpowiada jednak jednoznacznie na pytanie, czy stosowanie go w celu poprawienia funkcji poznawczych jest uzasadnione. Wyniki badań nie są powtarzalne – nie dla każdej grupy badanej wykazano takie właściwości. Nie udało się precyzyjnie określić przyczyny tych różnic – czy jest to wynik braku działania leku, zastosowania małych dawek czy źle dobranej grupy badanej.

Jednorazowe podanie leku w dawce 100 lub 200 mg zdrowym ochotnikom (bez deprywacji snu) nie poprawiło ich funkcji poznawczych. Jednakże osoby badane stwierdziły wzrost niepokoju psychicznego oraz agresywności. Jak pokazuje analiza przeprowadzonych badań klinicznych, brak rezultatów potwierdzających stymulację procesów psychicznych być może wynika ze źle dobranej sposobu pomiaru szybkości wykonywania zadań lub ze zbyt wysokiego IQ grupy badanej (co może obniżać poziom detekcji błędów). Jednak sprzeczności w powyższych wynikach oraz dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania modafinilu powinny skłonić lekarzy do stosowania tego leku tylko w uzasadnionych przypadkach, należących do wskazań.

Bezpieczeństwo stosowania

Jak pokazują badania, modafinil nie jest lekiem w pełni bezpiecznym. W 2007 roku, po doniesieniach o zaburzeniach psychicznych (myśli samobójcze, manie) oraz powikłań dotyczących skóry i tkanki podskórnej, postanowiono na nowo przyjrzeć się kwestii bezpieczeń-

stwa stosowania modafinilu. Po analizie danych zebranych podczas badań klinicznych oraz zgłoszonych działań niepożądanych wprowadzono dodatkowe ostrzeżenia. Ze względu na występowanie ciężkich reakcji skórnych (zespół Stevena Johnsona, martwica toksyczno-rozplywowa naskórka, rumień wielopostaciowy) ze zwiększoną częstotliwością u dzieci, wskazuje, że lek nie powinien być stosowany w leczeniu osób poniżej 18 roku życia (wykluczenie leczenia ADHD w tej grupie wiekowej). Zaobserwowano także inne działania niepożądane: zaburzenia układu nerwowego (np. drgawki) i psychiczne, nadwrażliwość wielonarządową, oraz zaburzenia sercowo-naczyniowe.

Skloniło to EMA (*European Medicines Agency*) do przeprowadzenia analizy stosunku korzyści do ryzyka stosowania leku co doprowadziło do ograniczenia wskazań dla modafinilu. W chwili obecnej, według wytycznych EMA, powinien on być stosowany jedynie w leczeniu nadmiernej senności występującej w przebiegu narkolepsji, wyłącznie u osób powyżej 18 roku życia.

Jednak na forach internetowych dalej toczą się dyskusje na temat skuteczności leku oraz umieszczane są ogłoszenia oferujące modafinil do sprzedaży, co znaczy, że dalej jest chętnie zażywany przez pacjentów jako psychostymulant.

Modafinil stanowił wielką nadzieję dla pacjentów cierpiących na problemy z sennością, jednak nie spełnił on wszystkich oczekiwań. Analiza skuteczności względem ryzyka stosowania wskazuje, że powinien być on zarezerwowany tylko dla uzasadnionych przypadków (kiedy inne leczenie zawodzi). Z tego powodu lekarze powinni zaprzestać przepisywania go pacjentom poza wskazaniami. Szczególnie należy zwrócić uwagę na osoby, które stosują go w celu poprawienia koncentracji i wydolności psychicznej. Należy uświadomić im, że podobne efekty można uzyskać stosując kofeinę lub guaranę, co nie niesie za sobą tak poważnych działań niepożądanych.

Adres do korespondencji:
e-mail: pietrzyk.dominika90@gmail.com
Wykaz piśmiennictwa u autorki