

## Υπνηλία και αίσθημα κόπωσης στην κατάθλιψη Θεραπευτική αντιμετώπιση με μοδαφινίλη

Η κατάθλιψη είναι συχνή διαταραχή, οι συνθεστέρες μορφές της οποίας είναι το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο και η δυσθυμία. Και στις δύο αυτές κλινικές οντότητες παρατηρείται σημαντική επιβάρυνση του ασθενούς, της οικογένειάς του και του κοινωνικού συνόλου. Η κατάθλιψη συνήθως συνοδεύεται από αύπνια, όταν όμως εκδηλώνεται ως «άτυπη κατάθλιψη», συνοδεύεται από ημερήσια υπνηλία, υπερυπνία και αίσθημα εύκολης κόπωσης. Τα συμπτώματα αυτά, εκτός από το ότι συνοδεύουν την άτυπη κατάθλιψη, μπορεί επίσης να παρουσιάζονται και σε ασθενείς με τυπική κατάθλιψη, είτε ως ανεπιθύμητες ενέργειες της αντικαταθλιπτικής αγωγής είτε ως υπολειμματικά συμπτώματα τα οποία παραμένουν μετά από τη θεραπεία, ιδίως μεταξύ των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Έτσι, συνοδικά, η υπερυπνία, η υπνηλία και το αίσθημα κόπωσης αποτελούν αρκετά συχνά προβλήματα των καταθλιπτικών ασθενών και η κατάλληλη αντιμετώπισή τους αποσκοπεί στη βελτίωση της αποκατάστασης της λειτουργικότητας των πασχόντων, στη δυνατότητα συμμόρφωσής τους προς τη συσχετιζόμενη αντικαταθλιπτική αγωγή, καθώς και στη μείωση της ευπάθειάς τους σε μελλοντικά καταθλιπτικά επεισόδια. Η θεραπεία των συμπτωμάτων αυτών και η γενικότερη αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης περιλαμβάνει διάφορες τεχνικές ενίσχυσης της αντικαταθλιπτικής αγωγής με συνδυασμό αντικαταθλιπτικών φαρμάκων ή με προσθήκη στην αγωγή άλλων ουσιών, όπως το λίθιο, η θυροξίνη και η βουσιπρόνη. Πρόσφατα, έχει προταθεί να δοκιμάζονται και ουσίες με ντοπαμινεργική/νοραδρενεργική δραστηριότητα, ανάμεσα στις οποίες περιλαμβάνεται η μοδαφινίλη, διεγερτική ουσία του κεντρικού νευρικού συστήματος, που χρησιμοποιείται στη θεραπεία της ναρκωληψίας και άλλων διαταραχών με υπερυπνία και αίσθημα καταβολής και που η χρήση της δεν συνδέεται με σημαντική ανάπτυξη ανοχής και εξάρτησης, όπως η χρήση των αμφεταμινών. Τα αποτελέσματα ανοικτών μελετών και αναφορών περιστατικών, καθώς και μιας διπλής-τυφλής μελέτης που περιέλαβε 136 ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη, δείχνουν ότι η προσθήκη μοδαφινίλης ως ενισχυτικού της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της υπνηλίας και του αισθήματος κόπωσης των πασχόντων.

### 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κατάθλιψη είναι πολύ συχνή διαταραχή, αφού υπολογίζεται ότι περίπου μία στις 5 γυναίκες και ένας στους 10 άνδρες θα νοσήσουν από αυτή κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η σοβαρότερη και συχνότερη μορφή της κατάθλιψης είναι το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, κατά το οποίο παρουσιάζεται καταθλιπτική διάθεση συνεχής και βαριά, που δεν υποχωρεί με ευχάριστα γεγονότα και είναι συνήθως ανεξάρτητη από αυτά που συμβαίνουν στο περιβάλλον του ασθενούς. Το μείζον κατα-

θλιπτικό επεισόδιο μπορεί είτε να αποτελεί μεμονωμένη εκδήλωση της νόσου είτε να εντάσσεται σε πλαίσιο διπολικής διαταραχής (οπότε εναλλάσσεται με περιόδους ύφεσης και επεισόδια μανίας) ή υποτροπιάζουσας κατάθλιψης (οπότε και εναλλάσσεται μόνο με περιόδους ύφεσης).

Για να τεθεί η διάγνωση του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου απαιτείται η ύπαρξη της καταθλιπτικής διάθεσης για τουλάχιστον 15 ημέρες (κατά τα διεθνή διαγνωστικά κριτήρια), μολονότι η συνήθης συνολική διάρκεια του επεισοδίου είναι μερικοί μήνες.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2005, 22(6):544-551  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2005, 22(6):544-551

Δ.Γ. Δικαίος

Ψυχιατρική Κλινική, «Αιγινήτειο»  
Νοσοκομείο, Πανεπιστήμιο Αθηνών,  
Αθήνα

Hypersomnia and fatigue  
in depression. Treatment  
with modafinil

*Abstract at the end of the article*

### Λέξεις ευρετηρίου

Κατάθλιψη  
Κόπωση  
Μοδαφινίλη  
Υπνηλία  
Ύπνος

*Υποβλήθηκε 2.2.2005  
Εγκρίθηκε 18.2.2005*

Κατά το μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, ο ασθενής παρουσιάζει, εκτός από την καταθλιπτική διάθεση, και άλλα συμπτώματα, όπως ανηδονία (αδυναμία βίωσης ευχαρίστησης), κοινωνική απόσυρση, έλλειψη κινήτρου και διάθεσης για οποιαδήποτε δράση, απώλεια της libido, κεφαλαλγία και άλλα σωματικά ενοχλήματα, διαταραχή της προσοχής και δυσχέρεια συγκέντρωσης, πιθανόν και ψυχωσική συμπτωματολογία (παραλήρημα αναξιότητας και ενοχής, ιδέες πτωχείας, υποχονδριακό ιδεασμό με βεβαιότητα ύπαρξης βαριάς σωματικής νόσου, παραισθήσεις ή ψευδαισθήσεις) και αυτοκτονικό ιδεασμό, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει έως απόπειρα αυτοκαταστροφής.<sup>1</sup> Οι διαταραχές του ύπνου και της όρεξης συνοδεύουν πολύ συχνά την κατάθλιψη, περιλαμβάνονται μάλιστα και στα διεθνή κριτήρια DSM-IV-TR<sup>2</sup> και ICD-10<sup>3</sup> για τη διάγνωση του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου.

Άλλη μορφή που μπορεί να πάρει η κατάθλιψη είναι η δυσθυμική διαταραχή ή «δυσθυμία», η οποία παλαιότερα αναφερόταν και ως «καταθλιπτική νεύρωση». Η δυσθυμία χαρακτηρίζεται από καταθλιπτική διάθεση, που είναι ηπιότερη της αντίστοιχης του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου και παρουσιάζει διακυμάνσεις ανάλογα με τα γεγονότα της ζωής, έχει όμως διάρκεια που ξεπερνάει τα δύο χρόνια. Και η δυσθυμία μπορεί να συνοδεύεται από διαταραχή συγκέντρωσης, δυσκολία λήψης αποφάσεων, χαμηλή αυτοεκτίμηση, αίσθημα κόπωσης και προβλήματα με τον ύπνο και την όρεξη.<sup>1</sup>

## 2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗΝ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

### 2.1. Γενικά

Όπως προαναφέρθηκε, οι διαταραχές του ύπνου είναι πολύ συχνές στην κατάθλιψη, είτε αυτή εκδηλώνεται ως μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, είτε ως δυσθυμική διαταραχή. Οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν την αϋπνία, την υπνηλία/υπερυπνία και τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου, με κύριο εύρημα την καθυστέρηση επέλευσης του ύπνου ταχείων οφθαλμικών κινήσεων (REM), όπως αυτή αποτυπώνεται στην πολυυπονογραφική καταγραφή (ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, μυογράφημα και οφθαλμογράφημα κατά τη διάρκεια του ύπνου).<sup>4</sup>

### 2.2. Αϋπνία

Η αϋπνία είναι η συχνότερη διαταραχή του ύπνου, η οποία παρατηρείται σε ποσοστό >60% των καταθλιπτικών ασθενών, ποσοστό ιδιαίτερα αυξημένο σε σχέση με

εκείνο του γενικού πληθυσμού.<sup>4-6</sup> Η αϋπνία στην κατάθλιψη έχει το χαρακτηριστικό ότι συνήθως οι πάσχοντες δεν αιτιώνται τόσο για δυσκολία επέλευσης του ύπνου –η οποία αποτελεί το σύννηθες παράπονο των ασθενών με πρωτοπαθή αϋπνία– αλλά για πολλαπλές διακοπές του ύπνου κατά τη διάρκεια της νύχτας και πρόωμη πρωινή αφύπνιση. Συνήθως, η αϋπνία στην κατάθλιψη συνοδεύεται από ελάττωση της όρεξης και άλλα συμπτώματα (χειρότερη διάθεση τις πρωινές παρά τις βραδινές ώρες, υπέρμετρο συναίσθημα ενοχής, έντονη ψυχοκινητική επιβράδυνση ή διέγερση). Η αϋπνία και τα συμπτώματα αυτά θεωρούνται ως «μελαγχολικά» συμπτώματα της νόσου και η παρουσία τους υποδηλώνει τη συμμετοχή περισσότερο βιολογικών παρά ψυχολογικών συντελεστών στην έκλυση της κατάθλιψης και την καλύτερη ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή και στις λοιπές βιολογικές παρεμβάσεις.<sup>1</sup>

### 2.3. Υπνηλία και υπερυπνία

Σε αρκετούς ασθενείς, κατά τη διάρκεια του μείζονος καταθλιπτικού επεισοδίου παρατηρούνται συμπτώματα διαταραχών του ύπνου και της όρεξης που είναι αντίθετα από τα παραπάνω. Έτσι, σε ποσοστό περίπου 15% των καταθλιπτικών ασθενών παρατηρείται υπερυπνία/ημερήσια υπνηλία και αύξηση όρεξης/βάρους σώματος. Τα συμπτώματα αυτά θεωρείται ότι σηματοδοτούν την ύπαρξη «άτυπης» κατάθλιψης, η οποία, με βάση τα κλινικά της χαρακτηριστικά και τους νευροβιολογικούς μηχανισμούς που σχετίζονται με το stress, μπορεί να θεωρηθεί το αντίθετο της «μελαγχολικής» μορφής της νόσου.<sup>2,7,8</sup>

Μεγαλύτερα ποσοστά άτυπης κατάθλιψης (έως και 40%) παρατηρούνται μεταξύ ασθενών με μονοπολική κατάθλιψη (ένα μείζον καταθλιπτικό επεισόδιο, υποτροπιάζοντα επεισόδια μόνο καταθλιπτικά), δυσθυμία ή διπολική διαταραχή τύπου II (μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια που εναλλάσσονται με υφέσεις και «υπομανιακά» επεισόδια, δηλαδή περιόδους υπερθυμικού συναισθήματος, το οποίο δεν φθάνει σε ένταση αυτή του πλήρους μανιακού επεισοδίου).<sup>9,10</sup> Η άτυπη κατάθλιψη είναι συχνότερη στις γυναίκες, στις οποίες μπορεί να σχετίζεται και με τον εμμηνορρυσιακό κύκλο, και σε ασθενείς με συνοδές άλλες ψυχιατρικές διαταραχές (κυρίως του αγχώδους φάσματος και του τύπου της κατάχρησης αλκοόλ και ουσιών). Εκτός από την υπερυπνία και την υπερφαγία, συνοδεύεται επίσης και από μεγαλύτερη επιδιάρκεια των καταθλιπτικών επεισοδίων, αίσθημα αδυναμίας-κόπωσης και κάποιο βαθμό μεταβλητότητας του συναισθήματος ως απάντηση σε γεγονότα της ζωής.<sup>9-12</sup>

Πάντως, η υπερυπνία και η υπερφαγία είναι τα σημαντικότερα συμπτώματα και συνήθως αρκούν για την κατηγοριοποίηση της κατάθλιψης ως «άτυπης», καθώς κατά κανόνα απαντώνται –πριν από την έναρξη της θεραπείας– μόνο μεταξύ των ασθενών με τη μορφή αυτή της νόσου,<sup>9-11,13</sup> ενώ το αίσθημα κόπωσης και τα συναφή συμπτώματα από τις ανώτερες νοητικές λειτουργίες και την κινητικότητα υπάρχουν σε μεγάλο ποσοστό μεταξύ όλων των καταθλιπτικών ασθενών (πίν. 1).<sup>5,14-16</sup>

Η διαταραχή του ύπνου –συνθιθέστατα του τύπου της υπερυπνίας– και η εύκολη κόπωση είναι επίσης, εκτός από συμπτώματα της άτυπης κατάθλιψης, και τα συχνότερα υπολειμματικά συμπτώματα μετά από τη θεραπεία του καταθλιπτικού επεισοδίου, φθάνοντας σε συχνότητα έως και 45% και 40%, αντίστοιχα. Ανάμεσα στα σπανιότερα συμπτώματα, που παραμένουν σε ποσοστό ασθενών <30%, περιλαμβάνονται η διαταραχή της συγκέντρωσης, το αίσθημα ενοχής, η κακή κοινωνική και επαγγελματική λειτουργικότητα, το άγχος, η έλλειψη ενδιαφερόντων και πρωτοβουλίας κ.ά.<sup>17,18</sup>

Τέλος, υπνηλία, υπερυπνία και αίσθημα κόπωσης αποτελούν συνήθεις ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Όλα τα αντικαταθλιπτικά μπορεί να έχουν ως ανεπιθύμητες ενέργειες υπνηλία και αίσθημα κόπωσης, παρότι με τα νεότερα οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες είναι σχετικά σπανιότερες και ηπιότερες από ό,τι με τα κλασικά τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά.<sup>19</sup> Η υπνηλία ως ανεπιθύμητη ενέργεια της θεραπείας με αντικαταθλιπτικά κυμαίνεται μεταξύ 5–35%, ενώ το αίσθημα κόπωσης μεταξύ 2–10% περίπου. Οι τιμές αυτές αποτελούν τη διαφορά επίπτωσης του συμπτώματος ανάμεσα στο ενεργό και το εικονικό φάρμακο, όπως αποτυπώνεται σε ελεγχόμενες μελέτες όλων σχεδόν των νεότερων αντικαταθλιπτικών (βενλαφαζίνης, μιρταζαπίνης, νεφαδοζόνης, παροξετίνης, σεριτραλίνης, σιταλοπράμης και φλουοξετίνης).<sup>20</sup>

Οποιαδήποτε όμως και αν είναι η αιτία της ημερήσιας υπνηλίας και υπερυπνίας, η παρουσία τους επιβαρύνει σημαντικά τον ασθενή, λόγω των σημαντικών αρνητικών συνεπειών που συνεπάγονται (πίν. 2).

**Πίνακας 1.** Υπνηλία, κόπωση και συναφή συμπτώματα στην κατάθλιψη.

Κόπωση <sup>16</sup>	73%
Μειωμένη ενεργητικότητα <sup>14</sup>	97%
Μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης <sup>14</sup>	84%
Υπερυπνία <sup>5,15</sup>	10-16%

Συμπερασματικά, η ημερήσια υπνηλία/υπερυπνία και το αίσθημα κόπωσης είναι συχνά συμπτώματα μεταξύ των καταθλιπτικών ασθενών και μπορεί να αποτελούν συμπτώματα «άτυπης» κατάθλιψης, να είναι υπολειμματικά συμπτώματα της κατάθλιψης μετά από μερική ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή ή να αντιπροσωπεύουν ανεπιθύμητες ενέργειες των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

### 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

#### 3.1. Γενικά

Η χορήγηση επαρκούς αντικαταθλιπτικής αγωγής και η αναμονή, τον απαραίτητο χρόνο, μέχρι να υπάρξει ανταπόκριση, αποτελεί, φυσικά, το πρώτο βήμα στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης. Η ύφεση της καταθλιπτικής συμπτωματολογίας θα οδηγήσει στους περισσότερους ασθενείς και στην υποχώρηση των συμπτωμάτων που συνοδεύουν την κατάθλιψη. Για τους ασθενείς όμως εκείνους, στους οποίους μετά από τη χορήγηση επαρκούς δόσης αντικαταθλιπτικών για επαρκές χρονικό διάστημα παραμένει καταθλιπτική διάθεση ή υπολειμματική συμπτωματολογία, η ενίσχυση της αγωγής είναι απαραίτητη.<sup>1</sup>

#### 3.2. Ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής

Η ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής γίνεται συνήθως με την προσθήκη θυροξίνης, λιθίου, βουπροπρόνης και με χορήγηση συνδυασμών αντικαταθλιπτικών.<sup>1</sup> Άλλες ουσίες που μπορεί να χρησιμοποιηθούν για ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι αυτές με ντοπαμινεργική και νοραδρενεργική δράση, όπως το βουπροπρόνιο, η μοδαφινίλη, τα άτυπα αντιψυχωσικά, οι αμφεταμίνες και η μεθυλφαινιδάτη.<sup>18</sup> Όπως φαίνεται στον πίνακα 3, όλα τα φάρμακα αυτά, εκτός από την ενισχυτική τους δράση στα αντικαταθλιπτικά, βελτιώνουν τις

**Πίνακας 2.** Επιπτώσεις ημερήσιας υπνηλίας και υπερυπνίας.

Υποκειμενική ενόχληση και δυσφορία
Ελαττωμένη ανταπόκριση σε θεραπευτικά προγράμματα
Ελαττωμένη συμμόρφωση στη φαρμακευτική αγωγή
Ευπάθεια σε υποτροπές
Καταφυγή σε κατάχρηση καπνού και καφεΐνης
Ελαττωμένη επαγγελματική και κοινωνική λειτουργικότητα
Υποβάθμιση ποιότητας ζωής
Κίνδυνος πρόκλησης ατυχημάτων

διαταραχές συγκέντρωσης και λειτουργικότητας (για τη μοδαφινίλη αυτό έχει αποδειχθεί σε υγιείς εθελοντές, σε άτομα που υποβλήθηκαν σε στέρηση ύπνου, σε ηλικιωμένους χωρίς συνοδά προβλήματα και σε παιδιά και ενήλικες με διαταραχή ελαττωματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, ενώ για τα άτυπα αντιψυχωσικά έχει αποδειχθεί σε ασθενείς με σχιζοφρένεια). Το βουπρόπιον, η μοδαφινίλη, οι αμφεταμίνες και η μεθυλφαινιδάτη βελτιώνουν και το αίσθημα εύκολης κόπωσης. Τα αντιψυχωσικά και το βουπρόπιον δεν φαίνεται να βελτιώνουν την υπνηλία και την υπερυπνία, καθόσον έχουν μάλλον ηρεμιστική και υπναγωγική δράση. Έτσι, τα «διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)» μοδαφινίλη, αμφεταμίνες και μεθυλφαινιδάτη είναι τα πλέον ενδεδειγμένα να χρησιμοποιηθούν ως ενισχυτικά στην αντικαταθλιπτική αγωγή όταν υπάρχουν συμπτώματα υπνηλίας, υπερυπνίας και εύκολης κόπωσης.

Το πλεονέκτημα της μοδαφινίλης έναντι των άλλων διεγερτικών του ΚΝΣ είναι ότι, επειδή η ντοπαμινεργική/νοραδρενεργική της δράση ασκείται στο φλοιό και όχι και στον κατακεκλιμένο πυρήνα, ο οποίος θεωρείται «κέντρο ανταμοιβής» και όπου δρουν οι αμφεταμίνες και η μεθυλφαινιδάτη καθώς και πολλά ναρκωτικά, η πιθανότητα εξάρτησης από τη μοδαφινίλη είναι πολύ μικρή.<sup>18,21-23</sup> Εκτός από την προτεινόμενη χρήση της στη θεραπεία της κατάθλιψης, η κλινική χρήση της μοδαφινίλης περιλαμβάνει τη ναρκοληψία και την ιδιοπαθή υπερυπνία (όπου αποτελεί τη θεραπεία εκλογής), την υπνική άπνοια (για την υπολειμματική υπνηλία παρά για την αντιμετώπιση της νυχτερινής υποξυγοναιμίας), τη διαταραχή ελαττωματικής προσοχής και υπερκινητικότητας, καθώς και την αντιμετώπιση της υπνηλίας και του αισθήματος κόπωσης σε ποικίλα νευρολογικά σύνδρομα, όπως η σκλήρυνση κατά πλάκας, η νόσος του Parkinson και άλλα.<sup>24-31</sup>

### 3.3. Μελέτες χορήγησης διεγερτικών του κεντρικού νευρικού συστήματος ως ενισχυτικής θεραπείας στην κατάθλιψη

Η χρήση αμφεταμινών ως ενισχυτικών της αντικαταθλιπτικής αγωγής φαίνεται να είναι πολύ αποτελεσματική σε τρεις μελέτες, στις οποίες η προσθήκη δεξτροαμφεταμίνης ή πεμολίνης ήταν αποτελεσματική για το 75% περίπου από 54 ασθενείς ανθεκτικούς στη θεραπεία με αντικαταθλιπτικά (φλουοξετίνη ή αναστολείς της ΜΑΟ).<sup>32-34</sup> Αποτελεσματική ήταν και η προσθήκη μεθυλφαινιδάτης στη θεραπεία 5 ασθενών με κατάθλιψη μη επαρκώς ανταποκρινόμενη σε χορήγηση φλουοξετίνης ή παροξετίνης.<sup>35</sup>

Η συγχορήγηση μοδαφινίλης (100-400 mg ημερησίως) με αντικαταθλιπτικά -στην πλειονότητα των μελετών αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης- έχει δοκιμαστεί σε >150 ανθιστάμενους στη θεραπεία νοσηλευόμενους και εξωνοσοκομειακούς ασθενείς με μονοπολική και διπολική κατάθλιψη σε ανοικτές μελέτες.<sup>36-43</sup> Η ανταπόκριση στην προσθήκη μοδαφινίλης στην αντικαταθλιπτική αγωγή ήταν γενικά υψηλή, με ποσοστά κυμαινόμενα περίπου μεταξύ 70-100% των ασθενών στις διάφορες μελέτες, ενώ σε μία μελέτη,<sup>42</sup> όπου χορηγήθηκαν δοκιμασίες ελέγχου της συγκέντρωσης και άλλων ανώτερων νοητικών λειτουργιών, η βαθμολογία στις δοκιμασίες αυτές αυξήθηκε μετά από την προσθήκη μοδαφινίλης. Πρέπει να σημειωθεί ότι οι 27 ασθενείς που περιλαμβάνονταν στη μελέτη των Markovitz και Wagner<sup>40</sup> ήταν μέχρι τότε ανθεκτικοί, κατά μέσον όρο σε 6,5±5,2 διαφορετικά σχήματα αντικαταθλιπτικής αγωγής, επαρκή σε δοσολογία και χρονικό διάστημα, που περιελάμβαναν μονοθεραπείες και συνδυασμούς. Η ανταπόκριση στην προσθήκη μοδαφινίλης, 200 mg για τους 21 ασθενείς και 400 mg ημερησίως για τους 6, ελέγχθηκε με την κλίμακα συνολικής λειτουργικότητας

**Πίνακας 3.** Φάρμακα τα οποία προτείνονται (εκτός των κλασικών) για την ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής.<sup>18</sup>

	Περιοχή δράσης		Θεραπευτική δράση			Πιθανότητα εξάρτησης
	Εγκεφαλικός φλοιός	ΚΠ	Υπνηλία, υπερυπνία	Εύκολη κόπωση	ΔΣΛ	
Βουπρόπιον	+		- Α	+	+	
Μοδαφινίλη	+		+	+		+ Β
Άτυπα αντιψυχωσικά	+		- Α			+ Γ
Αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη	+	+	+	+	+	+

ΚΠ=Κατακεκλιμένος πυρήνας, ΔΣΛ=Διαταραχές συγκέντρωσης και λειτουργικότητας

Α: Το βουπρόπιον και μερικά αντιψυχωσικά βελτιώνουν την επάρκεια του ύπνου

Β: Σε υγιείς εθελοντές, σε στέρηση ύπνου, σε ηλικιωμένους, σε παιδιά/ενήλικες με διαταραχή ελαττωματικής προσοχής και υπερκινητικότητας

Γ: Σε ασθενείς με σχιζοφρένεια

(GAF), η βαθμολογία της οποίας αυξήθηκε στο 81% των ασθενών, ενώ σημαντική αύξηση παρουσιάστηκε σε ποσοστό 63%.<sup>40</sup> Στους ασθενείς που εμφάνισαν ανταπόκριση στην προσθήκη μοδαφινίλης περιλαμβάνονται και περιπτώσεις ανθεκτικές σε προσθήκη λιθίου και θυροξίνης καθώς και στο συνδυασμό του κλασικού αναστολέα της MAO φενελζίνης με λαμοτριγίνη.<sup>37,41</sup> Στην τελευταία μάλιστα περίπτωση, η συγχορήγηση μοδαφινίλης με τον αναστολέα της MAO δεν φάνηκε να έχει σημαντικές αλληλεπιδράσεις στον ασθενή που χορηγήθηκε.<sup>41</sup> Τέλος, ανάμεσα στους ασθενείς όπου η προσθήκη μοδαφινίλης στο αντικαταθλιπτικό σχήμα βελτίωσε την ανταπόκριση, περιλαμβάνονται και περιπτώσεις με βαριά σωματική νόσο.<sup>38,39</sup>

Η προσθήκη μοδαφινίλης ήταν επίσης αποτελεσματική στη μείωση υπολειμματικής υπνηλίας και υπερυπνίας σε 3 ασθενείς με μονοπολική ή διπολική κατάθλιψη, οι οποίοι –εκτός από την υπνηλία– είχαν ανταποκριθεί καλά στην αγωγή.<sup>44,45</sup> Ακόμα, η υπνηλία μειώθηκε σημαντικά σε 12 από 17 (71%) καταθλιπτικούς ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν μοδαφινίλη επειδή παρουσίαζαν υπνηλία ως ανεπιθύμητη ενέργεια στη χρήση των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων που ελάμβαναν.<sup>46</sup> Η προσθήκη μοδαφινίλης σε αυτούς τους ασθενείς οδήγησε επίσης σε βελτίωση της βαθμολογίας τους και στην κλίμακα μέτρησης της κατάθλιψης.<sup>46</sup> Τόσο στη μελέτη αυτή, όσο και σε μελέτες προσθήκης της μοδαφινίλης για ενίσχυση της αντικαταθλιπτικής αγωγής, φαίνεται ότι για την πλειονότητα των ασθενών η ανταπόκριση είναι ταχεία, εμφανιζόμενη συνήθως μέσα στην 1η ή τη 2η εβδομάδα από την έναρξη της χορήγησης.<sup>36,37,42,44,46</sup> Σε μια άλλη, ανοικτή μελέτη, στην οποία εξετάστηκε η έναρξη της χορήγησης αντικαταθλιπτικής αγωγής σε 29 καταθλιπτικούς ασθενείς απευθείας με συνδυασμό αναστολέα επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (φλουοξετίνη ή παροξετίνη) και 200 mg μοδαφινίλης ημερησίως, η ανταπόκριση στην αγωγή ήταν σημαντική, τόσο για την υπνηλία και την κόπωση όσο και για την κατάθλιψη, από την 1η εβδομάδα της θεραπείας, υποδεικνύοντας ότι η προθήκη μοδαφινίλης στο αντικαταθλιπτικό από την έναρξη της χορήγησής του, πιθανώς επιταχύνει το αντικαταθλιπτικό αποτέλεσμα.<sup>47</sup>

Το 70% των ασθενών με εποχιακή κατάθλιψη, οι οποίοι δεν ανταποκρίνονταν επαρκώς σε διάφορες θεραπευτικές παρεμβάσεις που περιελάμβαναν και φωτοθεραπεία, εμφάνισαν καλή ανταπόκριση στην προσθήκη μοδαφινίλης 100–300 mg ημερησίως.<sup>48,49</sup> Η μία από τις δύο αυτές μελέτες αφορούσε σε παρουσίαση περίπτωσης, όπου η μοδαφινίλη έως 300 mg ημερησίως προ-

στέθηκε σε λήψη σιταλοπράμης,<sup>48</sup> ενώ στην άλλη, η μοδαφινίλη σε δόση 100–200 mg ημερησίως χορηγήθηκε ως μονοθεραπεία στους μισούς από τους 12 ασθενείς και σε συνδυασμό με αντικαταθλιπτικά στους υπόλοιπους.<sup>49</sup> Και εδώ η ανταπόκριση ήταν ταχεία, όλοι οι ασθενείς μάλιστα –ακόμη και ποσοστό περίπου 30%, που δεν θεωρήθηκε ότι είχαν επαρκή ανταπόκριση– παρουσίασαν σημαντική μείωση της βαθμολογίας των άτυπων συμπτωμάτων, τα οποία είναι χαρακτηριστικά της εποχιακής κατάθλιψης.<sup>49</sup> Ως μονοθεραπεία, η μοδαφινίλη δοκιμάστηκε επίσης με επιτυχία σε δύο ασθενείς, έναν άνδρα με άτυπη κατάθλιψη και αποτυχία των μέχρι τότε θεραπειών, που παρουσίασε βελτίωση μετά 2 εβδομάδες χορήγησης 200 mg μοδαφινίλης ημερησίως,<sup>50</sup> και μια γυναίκα με ληθαργική-καταθλιπτική συμπτωματολογία μετά από αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, η οποία βελτιώθηκε σημαντικά με τη λήψη 100 mg μοδαφινίλης ημερησίως.<sup>51</sup>

Τέλος, 136 καταθλιπτικοί ασθενείς ανθεκτικοί στη θεραπεία, συμμετείχαν σε διπλή-τυφλή μελέτη προσθήκης μοδαφινίλης 100–400 mg ημερησίως ως ενισχυτικού της αντικαταθλιπτικής αγωγής. Η μελέτη περιελάμβανε δύο παράλληλες ομάδες, στις οποίες οι ασθενείς είχαν τυχαίοποιηθεί και στις οποίες στην αντικαταθλιπτική αγωγή προστέθηκε μοδαφινίλη (69 ασθενείς) ή εικονικό φάρμακο (67 ασθενείς). Η παρακολούθηση περιελάμβανε εκτίμηση την 1η, 2η και 6η εβδομάδα μετά από την έναρξη της χορήγησης. Η προσθήκη μοδαφινίλης ήταν γενικά περισσότερο αποτελεσματική από αυτή του εικονικού φαρμάκου όσον αφορά στην υπνηλία και το αίσθημα κόπωσης –στατιστικά σημαντικές διαφορές την πρώτη εβδομάδα για την υπνηλία και τη δεύτερη για το αίσθημα κόπωσης– ενώ οι ασθενείς που έλαβαν μοδαφινίλη παρουσίασαν λίγο μεγαλύτερη βελτίωση στη βαθμολογία της κατάθλιψης από αυτούς που έλαβαν εικονικό φάρμακο την 1η και την 6η εβδομάδα, χωρίς οι διαφορές να είναι στατιστικά σημαντικές.<sup>52</sup>

#### 4. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η ημερήσια υπνηλία, η υπερυπνία και το αίσθημα κόπωσης πριν, κατά ή και μετά από την αποδρομή επεισοδίων διαταραχής του συναισθήματος αποδίδονται είτε σε παρουσία κατάθλιψης με «άτυπα» χαρακτηριστικά, είτε σε ανεπιθύμητες ενέργειες της αντικαταθλιπτικής αγωγής, είτε σε υπολειμματικά συμπτώματα τα οποία παραμένουν μετά από τη θεραπεία της κατάθλιψης, ιδίως μεταξύ των ασθενών που είναι ανθεκτικοί στις θεραπευτικές παρεμβάσεις. Η κατάλληλη αντιμετώπιση της υπε-

ρυπνίας, της υπνηλίας και του αισθήματος κόπωσης αποσκοπεί στη βελτίωση της αποκατάστασης της λειτουργικότητας των πασχόντων, στη δυνατότητα συμμόρφωσής τους προς την αντικαταθλιπτική αγωγή, καθώς και στη μείωση της ευπάθειάς τους σε μελλοντικά καταθλιπτικά επεισόδια.

Ανάμεσα στους θεραπευτικούς χειρισμούς, οι οποίοι προτείνονται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων αυτών αλλά και για τη γενικότερη αντιμετώπιση της ανθεκτικής κατάθλιψης, περιλαμβάνονται οι διάφορες τεχνικές ενίσχυσης της αντικαταθλιπτικής αγωγής είτε με συνδυασμό αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είτε με προσθήκη άλλων ουσιών, όπως το λίθιο, η θυροξίνη και η βουσιπρόνη. Με τις τελευταίες, πρόσφατα, έχει προταθεί να δοκιμάζονται και ουσίες με ντοπαμινεργική/νοραδρενεργική δραστηριότητα, όπως τα άτυπα αντιψυχωσικά, το βουπρόπιον και τα διεγερτικά του ΚΝΣ αμφεταμίνες, μεθυλφαινιδάτη και μοδαφινίλη. Τα διεγερτικά

του ΚΝΣ συνιστώνται ιδιαίτερος όταν υπάρχει υπνηλία, υπερυπνία και αίσθημα κόπωσης, αλλά η χρήση των αμφεταμινών και της μεθυλφαινιδάτης είναι προβληματική λόγω του κινδύνου ανάπτυξης ανοχής και εξάρτησης.

Η μοδαφινίλη έχει χορηγηθεί σε αρκετούς ασθενείς που περιγράφονται σε αναφορές περιστατικών και ανοικτές μελέτες, και τα δεδομένα που προκύπτουν από τη χρήση της ως ενισχυτικού της αντικαταθλιπτικής αγωγής είναι πολύ ενθαρρυντικά, αν και η εκτέλεση διπλών-τυφλών μελετών είναι απαραίτητη για την τεκμηρίωση αυτού του ευρήματος. Τα αποτελέσματα, πάντως, των μελετών αυτών, καθώς και εκείνα της μόνης διπλής-τυφλής μελέτης που έχει δημοσιευτεί και που περιέλαβε 136 ασθενείς με ανθεκτική κατάθλιψη, δείχνουν ότι η προσθήκη μοδαφινίλης στην αντικαταθλιπτική αγωγή είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της υπνηλίας και του αισθήματος κόπωσης των πασχόντων.

## ABSTRACT

### **Hypersomnia and fatigue in depression. Treatment with modafinil**

D.G. DIKEOS

*Department of Psychiatry, "Eginition" Hospital, University of Athens, Athens, Greece*

*Archives of Hellenic Medicine 2005, 22(6):544-551*

Depression is a fairly prevalent condition, manifests usually as a major depressive episode or as dysthymia. Both types of depression create a considerable burden for the patient, for his/her family, and for society. Insomnia is one of the common symptoms of depression; if, however, depression is "atypical", then it may be accompanied by sleepiness, hypersomnia and fatigue. These symptoms may also appear among patients with the typical form of the disease, either as side effects of antidepressant treatment or as residual symptoms in patients who are treatment refractory. Successful management of these symptoms aims at improving both the overall functioning of the patients and their compliance with treatment, and at reducing their vulnerability to future depressive episodes. The management of hypersomnia and fatigue, as well as that of treatment-resistant depression, is based on antidepressant augmentation with various combinations of antidepressants or with the addition of other drugs such as lithium, thyroxin or buspirone. Drugs with dopaminergic and/or noradrenergic properties have also been considered lately. Such a drug is modafinil, a central nervous system stimulant used for the treatment of narcolepsy and of other conditions with sleepiness and fatigue, and which is not associated with the tolerance and dependence characteristic of the amphetamines. Results from case reports and open studies, as well as of one double-blind study on 136 treatment-refractory depressive patients, have shown that adding modafinil to the antidepressant agent already being taken is effective in reducing hypersomnia and fatigue in depression.

**Key words:** Depression, Fatigue, Hypersomnia, Modafinil, Sleep

## Βιβλιογραφία

1. SADOCK BJ, SADOCK VA. *Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001. Μετάφραση στα Ελληνικά: Kaplan & Sadock's *Εγχειρίδιο κλινικής Ψυχιατρικής*. Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα, 2004:162–190
2. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Text revision (DSM-IV-TR), American Psychiatric Association, Washington, DC, 2000
3. WORLD HEALTH ORGANIZATION. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders*. World Health Organization, Geneva, 1992
4. ΠΑΠΑΡΡΗΓΟΠΟΥΛΟΣ Θ. Διαταραχή ύπνου στην κατάθλιψη. Στο: Σολδάτος Κ (Επιμ. έκδ.) *Ιδιαιτερότητες στη διάγνωση και αντιμετώπιση της κατάθλιψης*. Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα, 2000:53–64
5. REYNOLDS CF 3rd, KUPFER DJ. Sleep research in affective illness: State of the art circa 1987. *Sleep* 1987, 10:199–215
6. SOLDATOS CR. Insomnia in relation to depression and anxiety: Epidemiologic considerations. *J Psychosom Res* 1994, 38(Suppl 1):3–8
7. PAYKEL ES, PARKER RR, ROWAN PR, RAO BM, TAYLOR CN. Nosology of atypical depression. *Psychol Med* 1983, 13:131–139
8. GOLD PW, CHROUSOS GP. Organization of the stress system and its dysregulation in melancholic and atypical depression: High vs low CRH/NE states. *Mol Psychiatry* 2002, 7:254–275
9. BENAZZI F. Psychomotor changes in melancholic and atypical depression: Unipolar and bipolar-II subtypes. *Psychiatry Res* 2002, 15:211–220
10. MATZA LS, REVICKI DA, DAVIDSON JR, STEWART JW. Depression with atypical features in the national co-morbidity survey: Classification, description, and consequences. *Arch Gen Psychiatry* 2003, 60:817–826
11. SOTSKY SM, SIMMENS SJ. Pharmacotherapy response and diagnostic validity in atypical depression. *J Affect Disord* 1999, 54:237–247
12. POSTERNAK MA. Biological markers of atypical depression. *Harv Rev Psychiatry* 2003, 11:1–7
13. BENAZZI F. Bipolar II and unipolar atypical depression. *Can J Psychiatry* 1999, 44:1050–1051
14. BAKER M, DORZAB J, WINOKUR G, CADORET RJ. Depressive disease: Classification and clinical characteristics. *Compr Psychiatry* 1971, 12:354–365
15. HORWATH E, JOHNSON J, WEISSMAN MM, HORNIG CD. The validity of major depression with atypical features based on a community study. *J Affect Disord* 1992, 26:117–125
16. TYLEE A, GASTPAR M, LEPINE JP, MENDLEWICZ J, DEPRESSION RESEARCH IN EUROPEAN SOCIETY II (DEPRES II). A patient survey of the symptoms, disability and current management of depression in the community. DEPRES Steering Committee. *Int Clin Psychopharmacol* 1999, 14:139–151
17. NIERENBERG AA, KEEFE BR, LESLIE VC, ALPERT JE, PAVA JA, WORTHINGTON JJ 3rd ET AL. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 1999, 60:221–225
18. STAHL SM, ZHANG L, DAMATARCA C, GRADY M. Brain circuits determine destiny in depression: A novel approach to the psychopharmacology of wakefulness, fatigue, and executive dysfunction in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2003, 64(Suppl 14):6–17
19. SOLDATOS CR, BERGIANNAKI JD. Sleep in depression and the effects of antidepressants in sleep. In: Halbreich U, Montgomery SA (eds) *Pharmacotherapy for mood, anxiety and cognitive disorders*. American Psychiatry Press, 2000:255–271
20. *Physician's Desk Reference*. 55th ed. Medical Economics Co Inc, Montvale, NY, 2001
21. JASINSKI DR. An evaluation of the abuse potential of modafinil using methylphenidate as a reference. *J Psychopharmacol* 2000, 14:53–60
22. JASINSKI DR, KOVACEVIC-RISTANOVIC R. Evaluation of the abuse liability of modafinil and other drugs for excessive daytime sleepiness associated with narcolepsy. *Clin Neuropharmacol* 2000, 23:149–156
23. MYRICK H, MALCOLM R, TAYLOR B, LAROWE S. Modafinil: Pre-clinical, clinical, and post-marketing surveillance: A review of abuse liability issues. *Ann Clin Psychiatry* 2004, 16:101–109
24. FRY JM. Treatment modalities for narcolepsy. *Neurology* 1998, 50(Suppl 1):43–48
25. BILLIARD M, MERLE C, CARLANDER B, ONDZE B, ALVAREZ D, BESSET A. Idiopathic hypersomnia. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998, 52:125–129
26. ΣΟΛΔΑΤΟΣ ΚΡ (Επιμ. έκδ.). *Υπερυπνίες: Κλινικές εικόνες και αντιμετώπιση*. Ελληνική Εταιρεία Έρευνας του Ύπνου, Εκδόσεις Δικτύνα, Αθήνα, 1999
27. GUILLEMINAULT C, PELAYO R. Narcolepsy in children: A practical guide to its diagnosis, treatment and follow-up. *Paediatr Drugs* 2000, 2:1–9
28. SILBER MH. Sleep disorders. *Neurol Clin* 2001, 19:173–186
29. PARY R, LEWIS S, MATUSCHKA PR, RUDZINSKIY P, SAFI M, LIPPMANN S. Attention deficit disorder in adults. *Ann Clin Psychiatry* 2002, 14:105–111
30. SCHWEITZER JB, HOLCOMB HH. Drugs under investigation for attention-deficit hyperactivity disorder. *Curr Opin Investig Drugs* 2002, 3:1207–1211
31. HAPPE S. Excessive daytime sleepiness and sleep disturbances in patients with neurological diseases: Epidemiology and management. *Drugs* 2003, 63:2725–2737
32. LINET LS. Treatment of a refractory depression with a combination of fluoxetine and d-amphetamine. *Am J Psychiatry* 1989, 146:803–804
33. FAWCETT J, KRAVITZ HM, ZAJECKA JM, SCHAFF MR. CNS stimulant potentiation of monoamine oxidase inhibitors in treatment-refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1991, 11:127–132

34. METZ A, SHADER RI. Combination of fluoxetine with pemo-line in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1991, 6:93–96
35. STOLL AL, PILLAY SS, DIAMOND L, WORKUM SB, COLE JO. Methylphenidate augmentation of serotonin selective reuptake inhibitors: A case series. *J Clin Psychiatry* 1996, 57:72–76
36. MENZA MA, KAUFMAN KR, CASTELLANOS A. Modafinil augmentation of antidepressant treatment in depression. *J Clin Psychiatry* 2000, 61:378–381
37. BERIGAN TR. Augmentation with modafinil to achieve remission in depression: A case report. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001, 3:32
38. SCHILLERSTROM JE, SEAMAN JS. Modafinil augmentation of mirtazapine in a failure-to-thrive geriatric inpatient. *Int J Psychiatry Med* 2002, 32:405–410
39. SCHWARTZ TL, LESO L, BEALE M, AHMED R, NAPRAWA S. Modafinil in the treatment of depression with severe comorbid medical illness. *Psychosomatics* 2002, 43:336–337
40. MARKOVITZ PJ, WAGNER S. An open-label trial of modafinil augmentation in patients with partial response to antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol* 2003, 23:207–209
41. ASHTON AK. Modafinil augmentation of phenelzine for residual fatigue in dysthymia. *Am J Psychiatry* 2004, 161:1716–1717
42. DEBATTISTA C, LEMBKE A, SOLVASON HB, GHEBREMICHAEL R, POIRIER J. A prospective trial of modafinil as an adjunctive treatment of major depression. *J Clin Psychopharmacol* 2004, 24:87–90
43. NASR S. Modafinil as adjunctive therapy in depressed outpatients. *Ann Clin Psychiatry* 2004, 16:133–138
44. HOLDER G, BRAND S, HATZINGER M, HOLSBOER-TRACHSLER E. Reduction of daytime sleepiness in a depressive patient during adjunct treatment with modafinil. *J Psychiatr Res* 2002, 36:49–52
45. FERNANDES PP, PETTY F. Modafinil for remitted bipolar depression with hypersomnia. *Ann Pharmacother* 2003, 37:1807–1809
46. SCHWARTZ TL, AZHAR N, COLE K, HOPKINS G, NIHALANI N, SIMIONESCU M ET AL. An open-label study of adjunctive modafinil in patients with sedation related to serotonergic antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry* 2004, 65:1223–1227
47. 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
48. EVEN C, FRIEDMAN S, DARDENNES R, GUELFY JD. Modafinil as an alternative to light therapy for winter depression. *Eur Psychiatry* 2004, 19:66
49. LUNDT L. Modafinil treatment in patients with seasonal affective disorder/winter depression: An open-label pilot study. *J Affect Disord* 2004, 81:173–178
50. KAUFMAN KR, MENZA MA, FITZSIMMONS A. Modafinil monotherapy in depression. *Eur Psychiatry* 2002, 17:167–169
51. SUGDEN SG, BOURGEOIS JA. Modafinil monotherapy in post-stroke depression. *Psychosomatics* 2004, 45:80–81
52. 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

*Corresponding author:*

D.G. Dikeos, Department of Psychiatry, “Eginition” Hospital, University of Athens, 72 Vasillisis Sofias Ave., GR-115 28 Athens, Greece  
e-mail: ddikeos@cc.uoa.gr

