

KANDEFER, Norbert, JAREMEK, Anna, KĘPA, Joanna, WYSZKOWSKI, Michał, GRABARCZYK, Aleksandra, PAWLAK, Anna, GRAD, Sylwia, GREGOREK, Paweł, GREGOREK, Małgorzata, LORYŚ, Laura and KLIMCZAK, Klaudia. Modafinil. Armodafinil. The use of eugeroics in assisting the treatment of depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Benefits, drawbacks, and adverse effects. Journal of Education, Health and Sport. 2023;43(1):264-285. eISSN 2391-8306.  
<http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.43.01.020>  
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45110>  
<https://zenodo.org/record/8238014>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu).  
© The Authors 2023;  
This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland  
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.  
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.  
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.  
Received: 16.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 11.08.2023. Published: 15.08.2023.

**Modafinil. Armodafinil. Zastosowanie eugeryków we wspomaganiu leczenia depresji, choroby dwubiegunowej, schizofrenii. Zalety, wady oraz działania nieporządane**  
**Modafinil. Armodafinil. The use of eugeroics in assisting the treatment of depression, bipolar disorder, and schizophrenia. Benefits, drawbacks, and adverse effects**

Norbert Kandefér

Medical University of Lublin, 1 Al. Raławickie, 20-059 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-3743-5939>

[norbert.kandefer@gmail.com](mailto:norbert.kandefer@gmail.com)

Anna Jaremek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-7787-7938>

[jaremek.ann@gmail.com](mailto:jaremek.ann@gmail.com)

Joanna Kępa

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-2951-6018>

[joannakepa93@gmail.com](mailto:joannakepa93@gmail.com)

Michał Wyszowski

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0003-1125-4014>

[mwyszowski93@gmail.com](mailto:mwyszowski93@gmail.com)

Aleksandra Grabarczyk

Steafan Kardynał Wyszyński Province Specialist Hospital in Lublin, 100 Aleja Kraśnicka, 20-718 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-2232-2265>

[grabarczykaleksandra@wp.pl](mailto:grabarczykaleksandra@wp.pl)

Anna Pawlak

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-8502-4987>

[annagul238@gmail.com](mailto:annagul238@gmail.com)

Sylwia Grad

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0008-3833-5398>

[sgrad971111@gmail.com](mailto:sgrad971111@gmail.com)

Małgorzata Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-5964-6897>

[malkurek.94@gmail.com](mailto:malkurek.94@gmail.com)

Paweł Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0000-0001-5678-2054>

[paw.greq.konta@gmail.com](mailto:paw.greq.konta@gmail.com)

Laura Loryś

Medical University of Lublin, 1 Al. Raławickie, 20-059 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-4245-4898>

laurlores@gmail.com

Klaudia Klimczak

Medical University of Lublin, 1 Al. Raławickie, 20-059 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0000-6331-6043>

klaudialis1998@gmail.com

**Keywords:** Modafinil;Psychiatric;Depression;Bipolar;Schizophrenia

**Słowa kluczowe:** modafinil;psychiatryczne;depresja;dwubiegunowa;schizofrenia

**Abstract:** Modafinil is used to treat narcolepsy with cataplexy and is also being extensively studied to find new therapeutic uses. In recent years, there have been reports suggesting the potential benefits of modafinil in the treatment of psychiatric illnesses such as depression and bipolar depression. In the case of depression, modafinil can be used as an adjuvant or as monotherapy in patients who do not respond sufficiently to antidepressants. Studies have shown that modafinil improves symptoms of depression, reduces fatigue and improves cognitive function. There are also reports of a beneficial effect of modafinil in the treatment of seasonal depression. For bipolar depression, modafinil can be used as an adjunct therapy during the depressive phase, particularly in patients experiencing slowness, lethargy and loss of pleasure. Studies suggest that modafinil may improve depressive symptoms without inducing manic episodes. There are also data indicating modafinil's potential efficacy in treating negative symptoms and improving cognitive function in patients with schizophrenia. In conclusion, modafinil appears to be a promising drug in aiding the treatment of various psychiatric illnesses.

**Abstrakt:** Modafinil jest stosowany w leczeniu narkolepsji z katapleksją i jest również szeroko badany w celu znalezienia nowych zastosowań terapeutycznych. W ostatnich latach pojawiły się doniesienia sugerujące potencjalne korzyści z zastosowania modafinilu w leczeniu chorób psychiatrycznych, takich jak depresja i depresja dwubiegunowa. W przypadku depresji, modafinil może być stosowany jako adiuwant lub w monoterapii u pacjentów, którzy nie reagują wystarczająco na leki przeciwdepresyjne. Badania wykazały, że modafinil poprawia objawy depresji, zmniejsza zmęczenie i poprawia funkcje poznawcze. Istnieją również doniesienia o korzystnym wpływie modafinilu w leczeniu depresji sezonowej. W przypadku depresji dwubiegunowej, modafinil może być stosowany jako dodatkowa terapia w fazie depresyjnej, szczególnie u pacjentów doświadczających spowolnienia, senności i utraty przyjemności. Badania sugerują, że modafinil może poprawić objawy depresyjne bez wywoływania epizodów maniakalnych. Istnieją również dane wskazujące na potencjalną skuteczność modafinilu w leczeniu objawów negatywnych i poprawie funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą schizofrenią. Podsumowując, modafinil wydaje się być obiecującym lekiem w wspomaganiu leczenia różnych chorób psychiatrycznych.

**Wprowadzenie:** Modafinil jest substancją stosowaną w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez niej u osób dorosłych. Do 2010 roku był zarejestrowany w Europie dla szerszego zakresu wskazań, takich jak nadmierne uczucie senności, idiopatyczna hipersomnia, obturacyjny bezdech senny oraz sennaść związana z pracą zmianową.

Jest to stymulant, który promuje stan czuwania poprzez mechanizm zupełnie inny niż klasyczne psychostymulanty, takie jak kofeina, kokaina, amfetamina, metylofenidat i inne.

Obecnie prowadzi się szerokie badania w celu znalezienia nowych zastosowań leczniczych dla tej substancji, które są opisane i udokumentowane w badaniach. Szczególnie interesujące są doniesienia o wykorzystaniu modafinilu w wspomaganiu leczenia chorób psychiatrycznych, takich jak spektrum zaburzeń nastroju i zaburzeń uwagi. Jest stosowany w leczeniu depresji, choroby dwubiegunowej i schizofrenii, a także w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii, przewlekłego zmęczenia i anhedonii wtórnej wynikającej z chorób układowych.

Modafinil cieszy się również szerokim zainteresowaniem jako substancja stosowana przez zdrowe osoby, które chcą poprawić swoje zdolności poznawcze.

**Cel badania:** Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy o potencjalnych korzyściach stosowania modafinilu w leczeniu chorób psychiatrycznych.

**Materiały i metodyka:** Przeprowadzono analizę i przegląd literatury dotyczącej tematu na podstawie PubMed, Google Scholar i ScienceDirect, uwzględniając publikacje z lat 2003-2023. Przede wszystkim użyto następujących terminów wyszukiwania: "Modafinil", "bipolar disorder", "schizophrenia", "depression", "interaction" w różnych kombinacjach.

Tytuły i streszczenia artykułów zostały ocenione pod kątem ich przydatności dla celów niniejszego artykułu, z naciskiem na wyniki dotyczące ludzi, z ograniczonym uwzględnieniem wyników in vitro lub na zwierzętach. Celem tego artykułu nie było zapewnienie pełnego przeglądu wszystkich opublikowanych dowodów, ale raczej przedstawienie kluczowych wyników za i przeciw stosowaniu modafinilu w leczeniu chorób psychiatrycznych.

**Wnioski:** Modafinil jest obiecującym lekiem w wspomaganie leczenia chorób psychiatrycznych, takich jak depresja, depresja dwubiegunowa i choroba schizofreniczna. Istnieją dowody na skuteczność modafinilu w redukcji objawów depresji, zmniejszeniu zmęczenia i poprawie funkcji poznawczych. Dodatkowo, modafinil może być bezpieczny i dobrze tolerowany przez pacjentów. Pomimo obiecujących wyników, dalsze badania są potrzebne, aby lepiej zrozumieć mechanizmy działania modafinilu i potwierdzić jego skuteczność w różnych grupach pacjentów z chorobami psychiatrycznymi.

## **Wprowadzenie**

Modafinil jest substancją stosowaną w leczeniu narkolepsji z katapleksją lub bez niej u osób dorosłych. Do 2010 roku był zarejestrowany w Europie dla szerszego zakresu wskazań, takich jak nadmierne uczucie senności, idiopatyczna hipersomnia, obturacyjny bezdech senny oraz senność związana z pracą zmianową. [1]

Jest to stymulant, który promuje stan czuwania poprzez mechanizm zupełnie inny niż klasyczne psychostymulanty, takie jak kofeina, kokaina, amfetamina, metylofenidat i inne.

Obecnie prowadzi się szerokie badania w celu znalezienia nowych zastosowań leczniczych dla tej substancji, które są opisane i udokumentowane w badaniach. Szczególnie interesujące są doniesienia o wykorzystaniu modafinilu w wspomaganie leczenia chorób psychiatrycznych,

takich jak spektrum zaburzeń nastroju i zaburzeń uwagi. Jest stosowany w leczeniu depresji, choroby dwubiegunowej i schizofrenii, a także w leczeniu negatywnych objawów schizofrenii, przewlekłego zmęczenia i anhedonii wtórnej wynikającej z chorób układowych.

Modafinil cieszy się również szerokim zainteresowaniem jako substancja stosowana przez zdrowe osoby, które chcą poprawić swoje zdolności poznawcze.

### Mechanizm działania

Modafinil(2-[(difenylometylo)sulfinylo]acetamid) jest substancją, której działaniem jest promowanie stanu czuwania.

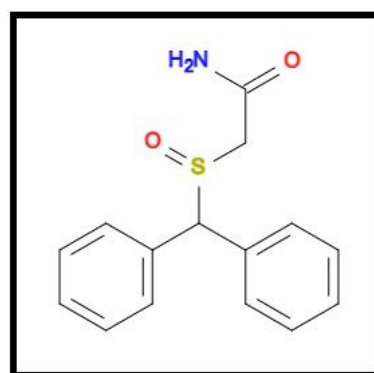
Jest psychostymulantem, którego działanie polega na zwiększeniu aktywności neuronów uwalniających histaminę w obrębie jądra guzowo-suteczkowego. W obszarze podwzgórza, jego bocznej części, zwiększa uwalnianie oreksyny.[2]

Wykazuje również działanie w obszarze inhibicji zwrotnej dopaminy, co przekłada się na wtórne zwiększenie ilości serotoniny i noradrenaliny w korze przedczołowej oraz podwzgórze.

Różnice na poziomie molekularnym w pobudzaniu transportera dopaminowego wywołuje niską skłonność do wywoływania efektów euforycznych.[3] Wynikiem tego jest mniejsze ryzyko nadużywania substancji w porównaniu do psychostymulantów takich jak amfetamina czy kokaina.

Wykazuje również zdolność do zmniejszenia działania euforyzującego kokainy u użytkowników, gdy obie substancje podawane są równocześnie.[5][6]

Badania na zwierzętach sugerują również zwiększenie sygnalizacji glutaminergicznego związku.[3]



Rysunek S1: Wzór strukturalny Modafinilu

### Farmakokinetyka

Modafinil jest łatwo wchłaniany po podaniu doustnym. Jest nierozpuszczalny w roztworach wodnych. Maksymalne stężenie w osoczu osiągnięte jest po 2-4 godzinach od podania.

Związek jest metabolizowany w głównie przez enzym CYP3A4/5.

Okres półtrwania w fazie eliminacji pojedynczej dawki u zdrowych osób wynosi około 15 godzin. Eliminacja modafinilu i jego metabolitów zachodzi w 80% przy udziale nerek.[7]

### **Wykorzystanie modafinilu we wspomaganiu leczenia chorób psychiatrycznych.**

#### **Depresja.**

Modafinil może być stosowany jako wsparcie w leczeniu chorób depresyjnych. W przypadku niewystarczającej odpowiedzi pacjentów na leki przeciwdepresyjne, ten lek okazał się skuteczny w redukcji objawów przewlekłego zmęczenia[8].

Ciężka depresja często nie reaguje na leki przeciwdepresyjne. Utrata energii, zmęczenie i lęk często występują jako objawy chorobowe u pacjentów klinicznych. Ważne jest znalezienie odpowiednich rozwiązań farmakologicznych, które poprawią jakość życia pacjentów. W jednym z ośrodków zdrowia zebrano systematycznie dane dotyczące wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie modafinilem w przypadku ciężkiej depresji odpornej na leczenie. Analiza historii choroby ujawniła 45 pacjentów, u których ciężką depresję leczono modafinilem przez okres 9 miesięcy. Spośród nich 15 przyjmowało lek w monoterapii, a 30 jako terapię uzupełniającą. U wszystkich pacjentów zaobserwowano poprawę w czterech skalach oceny depresji po 2 tygodniach oraz 3 miesiącach leczenia[9].

Modafinil daje również obiecujące wyniki w osiągnięciu remisji objawów depresji nawet w monoterapii. U pacjenta, u którego wcześniej stwierdzono brak lub częściową odpowiedź na paroksetynę, citalopram i bupropion, udało się osiągnąć remisję objawów afektywnych przy użyciu tylko modafinilu. Poprawa wyników w skali HAMD-24 odzwierciedlała poprawę cech poznawczych związanych z depresją, a także normalizację cech fizycznych pacjenta, który miał nadwagę. Leczenie modafinilem przyniosło łączną poprawę cech psychiatrycznych i psychospołecznych bez występowania niepożądanych skutków ubocznych leków[10]. Co więcej, porównując modafinil do terapii wykorzystujących leki SSRI, można dojść do obiecujących wniosków. W badaniu, w którym wzięło udział 30 osób cierpiących na znaczną depresję, porównano zastosowanie modafinilu w dawce 200 mg na dobę do citalopramu w dawce 20-40 mg na dobę. Obie grupy pacjentów uzyskały porównywalną odpowiedź przeciwdepresyjną. Przy użyciu testu Hamiltona przed badaniem, po trzech tygodniach i po

sześciu tygodniach, obie grupy osiągnęły zadowalające wyniki w ograniczaniu objawów chorobowych[11].

Modafinil może również wykazywać potencjał w leczeniu depresji sezonowej. U pacjenta, u którego epizody depresyjne występowały co roku przez ponad 20 lat, a pełne wyzdrowienie występowało na wiosnę i latem, dodanie porannych sesji światła o natężeniu 10 000 lumenów przez dwa tygodnie nie przyniosło odpowiednich efektów. Kiedy natężenie depresji nie poprawiło się, terapia światłem została zakończona, a do kontynuowanej terapii citalopramem dodano modafinil (200 mg/dobę). Po dwóch tygodniach terapii zaobserwowano pełną remisję objawów depresyjnych. Gdy objawy zmęczenia pacjenta nasiliły się, dawkę modafinilu zwiększono do 300 mg na dobę. Ostatecznie, remisję choroby udało się osiągnąć dwa miesiące przed przewidywanym czasem leczenia, co sugeruje, że augmentacja modafinilu do SSRI może być skuteczniejsza niż terapia światłem w leczeniu depresji sezonowej[12].

Badania dotyczące synergistycznego działania modafinilu potencjalizujący efekt przeciwdepresyjny leków hamujących wychwyty zwrotny serotoniny są liczne i obiecujące. W wielośrodkowym badaniu kontrolnym badano możliwość dodania modafinilu do terapii SSRI w przypadku dużej depresji, charakteryzującej się uporczywym zmęczeniem i sennością. W badaniu wzięło udział ponad 300 osób. W porównaniu do grupy placebo, grupa przyjmująca modafinil znacząco poprawiła stan kliniczny pacjentów oraz zmniejszyła uczucie zmęczenia podczas wizyty końcowej[13]. W innym trzymiesięcznym badaniu, analiza danych wykazała, że dwunastotygodniowa augmentacja modafinilu złagodziła nadmierną senność, zmniejszyła zmęczenie i poprawiła ogólny stan kliniczny pacjentów, w tym nastrój[14]. Kombinacja modafinilu z lekami SSRI, takimi jak fluoksetyna i paroksetyna, zwiększa korzyści terapeutyczne u pacjentów z zaburzeniem depresyjnym (MDD) i zmęczeniem, którzy wcześniej nie byli leczeni. Modafinil jako dodatek do terapii szybko i istotnie zmniejszył zmęczenie oraz poprawił czujność już w ciągu pierwszego tygodnia leczenia, a ta poprawa utrzymywała się przez całe badanie[15]. Modafinil może być również stosowany w okresie remisji depresji u pacjentów, u których nadal występują dysfunkcje poznawcze. Modafinil poprawia pamięć epizodyczną i wydajność pamięci operacyjnej u tych pacjentów. Może być stosowany jako środek terapeutyczny, pomagający pacjentom z depresją w remisji, którzy borykają się z trudnościami poznawczymi[16].



## Depresja dwubiegunowa

Od pewnego czasu rejestruje się niewiele nowych leków, które mogłyby pomóc w leczeniu pacjentów z fazą depresyjną w chorobie afektywnej dwubiegunowej. Najskuteczniejszą terapią jest stosowanie kwetiapiny, lamotryginy lub politerapia, w której używa się olanzapinę wraz z lekami oddziałującymi na układy monoamin.

Leczenie fazy depresyjnej jest trudne ze względu na zróżnicowanie objawów u pacjentów. U tych, u których faza depresyjna przypomina objawowo chorobę afektywną jednobiegunową, skuteczne może być stosowanie leków oddziałujących na układy serotonergiczne, dopaminergiczne i noradrenergiczne. Natomiast u pacjentów, u których faza depresyjna charakteryzuje się objawami mieszanymi, wewnętrznym niepokojem, wybuchowością i chwiejnością emocjonalną, zaleca się stosowanie leków przeciwpsychotycznych drugiej generacji, które działają hamująco i mają na celu złagodzenie lęków oraz zrównoważenie negatywnych objawów odczuwanych przez pacjenta.

W przypadku pacjentów, którzy w fazie depresyjnej doświadczają spowolnienia, senności, utraty przyjemności, hipoaktywności i stłumienia motywacji zastosowanie modafinilu wydaje się być odpowiednie. Już pierwsze badania naukowe sprzed 15 lat potwierdzają pozytywny wpływ modafinilu na pacjentów. Korzystając z skal oceny depresji, takich jak IDS czy CGI-BP, oceniano wpływ dodatkowego leczenia modafinilem w dawkach 100-200 mg. Czas odpowiedzi na leczenie modafinilem był porównywany z leczeniem kwetiapiną, olanzapiną w połączeniu z fluoksetyną oraz lamotryginą. Dodatkowe przyjmowanie leków przeciwdepresyjnych nie miało istotnego wpływu na efekt przeciwdepresyjny modafinilu. W badaniu nie wykazano także wpływu modafinilu na destabilizację nastroju i indukcję fazy hipomanii lub manii[17].

W badaniu Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM i in., opublikowanym w 2010 roku, pacjentów z epizodem depresyjnym w chorobie dwubiegunowej typu I, którzy dotychczas byli leczeni litem, olanzapiną lub kwasem walproinowym dodano armodafinil jako adiuwant. Armodafinil w dawce 150 mg/d wykazał pewne znaczące korzyści w postaci poprawy objawów depresyjnych w porównaniu do grupy placebo (n = 128 w grupie armodafinilu vs n = 129 w grupie placebo). Głównym wskaźnikiem wyniku był wynik ogólnej skali IDS-C30. Pacjenci otrzymujący armodafinil jako adiuwant wykazywali większą poprawę objawów depresyjnych, co było widoczne w większej średniej zmianie wyniku IDS-C30 ( $15,8 \pm 11,57$ ) w porównaniu do grupy placebo ( $12,8 \pm 12,54$ ) (ANOVA: P = 0,044; ANCOVA: P = 0,074).

Nie stwierdzono różnic między grupami leczenia w drugorzędnych wynikach. Często zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból głowy, biegunka i bezsenność. Armodafinil nie wiązał się ze zwiększoną częstością tendencji samobójczych, depresji, manii ani zmianami w profilu metabolicznym. Częściej zgłaszane działania niepożądane u pacjentów otrzymujących armodafinil to ból głowy, biegunka i bezsenność[18].

W kontynuacji badań Colebrese, Frye i in. oceniano skuteczność i bezpieczeństwo armodafinilu jako dodatkowego leczenia w przypadku głębokich epizodów depresyjnych u osób z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I. Zakwalifikowano 433 pacjentów, którzy zostali losowo przydzieleni do określonych grup (placebo, n = 199; armodafinil 150 mg, n = 201; armodafinil 200 mg, n = 33). Wyniki badania wykazały, że grupa otrzymująca armodafinil w dawce 150 mg osiągnęła istotnie większą poprawę objawów depresyjnych w porównaniu do grupy placebo, co było oznaczone na skali IDS-C30 w 8. tygodniu (-21,7 [1,1] vs -17,9 [1,1]). Więcej pacjentów przyjmujących armodafinil reagowało na leczenie w porównaniu do grupy placebo (46% [91/197] vs 34% [67/196]). Nie stwierdzono istotnej różnicy w odsetku pacjentów osiągających remisję. Pod względem bezpieczeństwa armodafinil był ogólnie dobrze tolerowany, a najczęstsze działania niepożądane to biegunka i nudności. W grupie otrzymującej armodafinil w dawce 200 mg odnotowano jednak dwa poważne przypadki działań niepożądanych związanych z wątrobą, w tym jedną śmierć, która jednak nie była uważana za związaną z leczeniem[19].

Aktualizacja badań tych autorów z roku 2015 nieco przeczy ich wcześniejszym ustaleniom naukowym, z którymi byli dumni przez 8 lat. Pacjentów przydzielono do grupy dodatkowej terapii placebo (n = 230) lub dodatkowej terapii armodafinilem w dawce 150 mg/dzień (n = 232) przez okres ośmiu tygodni. Średnia zmiana wyniku na skali IDS-C30 była nieznacznie większa dla grupy dodatkowej terapii armodafinilem 150 mg/dzień w porównaniu do grupy dodatkowej terapii placebo, ale nie była istotna statystycznie. Odpowiedzi na skali IDS-C30 wynosiły odpowiednio 40% i 39%. Armodafinil był ogólnie dobrze tolerowany przez obie grupy badawcze i nie przyczynił się do zmiany fazy choroby[20].

W metaanalizie przeprowadzonej przez Gossa, Kasera, Costafredę i Sahakiana na podstawie wyników badań RCT potwierdzono skuteczność terapii wspomaganej modafinilem w leczeniu depresji. Dodanie modafinilu wiązało się ze znaczącą poprawą wyników na skali depresji, zwłaszcza w przypadku większego nasilenia objawów. Efekt modafinilu był niezależny od tego, czy epizod depresyjny był częścią zaburzenia jednobiegunowego czy

dwubiegunowego. Terapia adiuwantowa modafinilem przynosiła również korzyści w postaci większych wskaźników remisji, co może pomóc w zapobieganiu nawrotom. Dodatkowo, korzystne efekty modafinilu były obserwowane już po pierwszym tygodniu leczenia, co może przyczynić się do lepszego przejścia pacjentów z fazy depresyjnej w początkowej fazie choroby. Modafinil poprawiał poziom zmęczenia, choć nie wpływał istotnie na senność[21].

Badania porównujące modafinil z konwencjonalnymi stymulantami w leczeniu depresji dwubiegunowej są ograniczone. Jednak możemy wyciągnąć wnioski z szeregu badań dotyczących zastosowania psychostymulantów w leczeniu chorób afektywnych jedno- i dwubiegunowych. Badanie przeprowadzone przez Grunze potwierdza, że modafinil jest lepszym wyborem niż inne psychostymulanty. Modafinil działa dodatkowo jako selektywny agonista receptorów dopaminergicznych, co może pomóc w regulacji poziomów dopaminy i poprawie objawów choroby dwubiegunowej. W porównaniu do innych psychostymulantów, modafinil ma potencjał do poprawy stanu afektywnego bez wywoływania epizodów maniakałnych[22].

W przeglądzie badań dotyczących zastosowania psychostymulantów w chorobie afektywnej dwubiegunowej przeprowadzonym przez Perugiego, Vannucchiego i innych, zasugerowano, że modafinil i armodafinil w leczeniu depresji dwubiegunowej przynoszą korzyści w porównaniu do innych psychostymulantów. Wszystkie eugeryki wykazywały skuteczność w redukcji objawów depresji u pacjentów z depresją dwubiegunową, którzy nie reagowali na leczenie stabilizatorami nastroju i/lub lekami przeciwpsychotycznymi. W porównaniu do placebo obserwowano poprawę ogólnego obrazu klinicznego pacjentów, nie tylko w redukcji objawów depresyjnych. W porównaniu do metylofenidatu (MPH) i amfetamin modafinil i armodafinil wykazywały pewne efekty poprawy objawów depresji dwubiegunowej, jednocześnie nie zwiększając ryzyka wystąpienia skutków ubocznych, takich jak destabilizacja nastroju czy zmiana cykli choroby poprzez indukcję epizodów (hypo)maniakałnych[23].

Szczególnie w przypadku występowania zespołu hipowigilancji w chorobie depresyjno-maniakałnej, augmentacja modafinilem może przynieść największe korzyści. Co dokumentuje wpływ modafinilu na leczenie ostrych epizodów manii, co zostało wykazane przez Schoenknecht P, Olbrich S, Sander C, Spindler P, Hegerl U. Przedstawiony w ich publikacji przypadek dotyczył kobiety z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, u której

zaobserwowano szybką poprawę objawów maniakalnych po monoterapii modafinilem. Po podaniu dwóch dawek modafinilu (po 200 mg każda), nastąpił szybki spadek objawów manii, czego potwierdzeniem było zmniejszenie wyniku w skali Young Mania Rating Scale (YMRS) z 21 do 15 punktów po około 60 minutach od pierwszej dawki. Pacjentka zgłosiła również znaczne zmęczenie, które utrzymywało się przez 2 godziny, opisując działanie leku jako komfortowe i uspokajające. Podobne efekty zaobserwowano po drugiej dawce. W kolejnych dniach dawka modafinilu była stopniowo zwiększana do 800 mg, co skutkowało dalszym zmniejszeniem objawów manii. Już trzeciego dnia pacjentka zdecydowała się spędzić czas w łóżku, czytając czasopismo, a czwartego dnia po raz pierwszy w pełni kontynuowała sen przez 8 godzin. Piątego dnia objawy manii zostały niemal całkowicie złagodzone (wynik YMRS wynosił 7,5). Analiza elektroencefalografii (EEG) dostarczyła dodatkowych informacji na temat wpływu modafinilu na czujność. Przed przyjęciem leku pacjentka wykazywała niestabilną regulację czujności, charakteryzującą się szybkimi zmianami między różnymi stanami czujności. Po pierwszej dawce modafinilu obserwowano stabilizację aktywności fal alfa w ciągu pierwszej minuty badania EEG, jednak później poziom czujności nadal spadał do niższych stanów. Po kolejnych dniach terapii modafinilem, analiza EEG wykazała rzadsze i krótsze przejścia do niższych stanów czujności, co wskazuje na stabilizację czujności pod wpływem modafinilu. Modafinil wykazuje skuteczność w leczeniu ostrych epizodów manii, co wiąże się z jego zdolnością do stabilizacji poziomów czujności. Zwiększona czujność może wpływać na niwelowanie efektu maniakalnego poprzez regulację nadmiernej pobudliwości i nadmiernego napięcia psychomotorycznego charakterystycznego dla manii. Działanie modafinilu jako substancji stabilizującej czujność może przyczyniać się do poprawy funkcjonowania pacjentów w trakcie epizodów manii[24].

## **Schizofrenia**

Istnieją doniesienia o potencjalnych korzyściach stosowania modafinilu w leczeniu objawów negatywnych, sedacji oraz poprawie funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą schizofrenią[25]. Badania wykazały, że modafinil nie zmniejszał objawów negatywnych ani uczucia czuwania/zmęczenia, ani nie poprawiał funkcji poznawczych w porównaniu z placebo u pacjentów leczonych kłozapiną[26]. Jednak zauważono pozytywny efekt, gdy modafinil był dodawany do leczenia risperidonem, gdzie badana grupa wykazywała znacznie większą poprawę w zakresie objawów negatywnych[27]. Modafinil zwiększa odpowiedź neuronalną w korze przedczołowej i hipokampie, co przejawia się poprawą funkcji

poznawczych, pamięci oraz zdolności do rozwiązywania zadań logicznych. Zwiększona ilość wydzielanego glutaminianu i dopaminy w innych układach limbicznych sugeruje również, że lek może wpływać na przetwarzanie emocjonalne[28]. Pierwotne badania dotyczące poprawy klinicznej objawów negatywnych schizofrenii skupiały się na armodafinilu, izomerze modafinilu o dłuższym działaniu[29]. Wyniki tych badań sugerują, że armodafinil nie wpływa na poprawę objawów pozytywnych schizofrenii[30]. Jednak bardziej dogłębne badania przeczą tym ustaleniom[31] i dowiodły skuteczności izomeru modafinilu w zmniejszaniu anhedonii u pacjentów z schizofrenią i zaburzeniami schizoafektywnymi[32]. U pacjentów, u których występują objawy parkinsonowskie po zażyciu leków przeciwpsychotycznych, modafinil ogranicza te objawy[33]. W żadnym z tych badań nie zaobserwowano żadnych istotnych interakcji ani działań niepożądanych związanych z zastosowaniem modafinilu. W roku 2014 opublikowano cztery badania przeprowadzone przez Darwisha M, Bonda M, Yanga R, Hellriegela ET, Robertsona P Jr, dotyczące wpływu augmentacji armodafinilu na stężenie leków przeciwpsychotycznych u zdrowych osobników. Badania te dotyczyły aripiprazolu, risperidonu, karbamazepiny oraz ziprasidonu. Wyniki tych badań sugerują istotny wpływ armodafinilu na farmakokinetykę tych leków. W przypadku aripiprazolu, armodafinil zmniejszał ogólną ekspozycję systemową na aripiprazol oraz dehydroaripiprazol, które są częściowo metabolizowane przez enzym CYP3A4. Redukcja stężenia aripiprazolu i jego metabolitu wynosiła odpowiednio około 8-10% dla C<sub>max</sub> i 32-34% dla AUC. W przypadku risperidonu zaobserwowano zmniejszenie ekspozycji systemowej na risperidon i jego aktywny metabolit 9-hydroksyrisperidon, które również są tworzone przez CYP3A4. Redukcja stężenia risperidonu i jego metabolitu wynosiła około 19-45% dla C<sub>max</sub> i 27-49% dla AUC. W przypadku karbamazepiny zaobserwowano obustronną interakcję farmakokinetyczną z armodafinilem, gdzie ekspozycja na karbamazepinę zmniejszyła się o około 12% dla C<sub>max</sub> i 25% dla AUC po podaniu armodafinilu, natomiast ekspozycja na armodafinil zmniejszyła się o około 11% dla C<sub>max</sub> i 37% dla AUC po podaniu karbamazepiny. W przypadku ziprasidonu nie zaobserwowano istotnych zmian w ekspozycji systemowej na ziprasidon po podaniu armodafinilu. Wnioski z tych badań sugerują, że augmentacja leków przeciwpsychotycznych armodafinilem może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji systemowej na te leki, głównie poprzez indukcję enzymu CYP3A4. W przypadku aripiprazolu i risperidonu może być konieczne dostosowanie dawek, szczególnie przy rozpoczynaniu lub zaprzestawianiu jednoczesnego stosowania tych leków z armodafinilem. Podobnie, przy jednoczesnym stosowaniu obu leków, w przypadku karbamazepiny może być konieczne dostosowanie dawki armodafinilu. Wszystkie badania wykazały, że kombinacje

armodafinilu z lekami przeciwpsychotycznymi były ogólnie dobrze tolerowane, a obserwowane działania niepożądane były zgodne z znanymi profilami bezpieczeństwa tych leków. Należy jednak pamiętać, że badania te miały swoje ograniczenia, takie jak niewielka liczba uczestników[34, 35, 36, 37].

### **Zagrożenia wynikające ze stosowania modafinilu.**

Mimo że modafinil ma stosunkowo bezpieczny profil, istnieją nieliczne doniesienia dotyczące zagrożeń związanych z jego zażywaniem. Opisano przypadki, w których przedawkowanie modafinilu w połączeniu z kofeiną wywołało przemijającą psychozę charakteryzującą się słabo zdefiniowanymi urojeniami prześladowczymi oraz halucynacjami słuchowymi u pacjenta leczonego z powodu narkolepsji spowodowanej usunięciem guza w płacie potylicznym[38]. W literaturze naukowej opisano również wywołanie psychozy u pacjenta z chorobą dwubiegunową, który był leczony stabilizatorami nastroju i lekami przeciwpsychotycznymi. Istnieje możliwość, że kombinacja modafinilu i wenlafaksyny mogła spowodować psychozę poprzez synergiczne efekty u pacjenta. Sugerowano, że modafinil może hamować uwalnianie kwasu gamma-aminomasłowego (GABA), co prowadzi do utraty hamowania szlaków pobudzających cholinergicznym i glutaminergicznym, co może prowadzić do psychozy. Inną hipotezą jest to, że modafinil zwiększa poziom dopaminy poprzez hamowanie uwalniania GABA i słabe hamowanie zwrotnego wychwytu dopaminy, co może nasilać objawy psychozy[39]. Opisane zostały również przypadki rozwoju zaburzeń maniakałnych i schizoidalnych u osób, które już miały istniejące zaburzenia psychiczne, gdy modafinil był używany do leczenia narkolepsji. U 17-letniego chłopca zdiagnozowanego z narkolepsją, ponowne zastosowanie modafinilu spowodowało pojawienie się objawów manii, takich jak przyspieszone myśli, wzmożone libido, drażliwość i problemy rodzinne. Po ponownym odstawieniu modafinilu chłopak doświadczył uczucia smutku i wycofania. Ponowne wprowadzenie modafinilu spowodowało powtórzenie się objawów manii, a następnie rozwinięcie pełnego epizodu manii z objawami psychotycznymi, które wymagało hospitalizacji i farmakologicznego leczenia[40]. Opisano również przypadek 10-letniej pacjentki z historią leczenia narkolepsji. Po zamianie leczenia metylofenidatem na modafinil, pacjentka zgłosiła suchość w ustach i tachykardię po 6 miesiącach terapii modafinilem. Następnie zaczęła doświadczać objawów psychotycznych, takich jak widzenie białego dymu wydobywającego się z komputera, słyszenie rozmowy kilku osób, gdy nikogo nie było, oraz urojenia odniesienia. Przerwanie leczenia modafinilem spowodowało zniknięcie objawów.

Jednakże, mimo nawracających objawów narkolepsji, modafinil podawano co drugi dzień, co prowadziło do nawrotu objawów psychotycznych[41]. W literaturze znajduje się tylko kilka doniesień o uzależnieniu od modafinilu w wyższych dawkach, które charakteryzuje się pragnieniem zażycia leku, tolerancją i objawami odstawienia. U pacjenta z chorobą dwubiegunową samodzielne zwiększenie dawki modafinilu w celu zwalczenia zmęczenia, zwiększenia energii i poprawy koncentracji prowadziło do wystąpienia objawów hiperseksualności, które spełniały kryteria zaburzenia zgodnie z kryteriami Kafki. Objawy te były czasowo związane ze wzrostem dawki modafinilu i ustępowały po zmniejszeniu dawki w kontrolowanym środowisku[43]. Oprócz zagrożeń psychiatrycznych, istnieje również ryzyko zaburzeń kardiologicznych związanych z stosowaniem modafinilu u osób zdrowych. Opisano przypadki, w których 23-letnia kobieta, przyjmująca modafinil w dawce 100 mg dwa razy dziennie przez miesiąc w celu zwiększenia wydajności podczas nauki do egzaminów, zgłosiła nawracające palpacje. Jej elektrokardiogram wykazał prawidłowy rytm zatokowy i blok prawej odnogi pęczka Hisa. Nie wykryto żadnych chorób serca ani patologii metabolicznych. 24-godzinny zapis EKG wykazał 11 epizodów niestabilnej migotliwości komór (NSVT). Zaprzeszanie stosowania leku spowodowało ustąpienie objawów kardiologicznych u pacjentki[44]. Mimo że modafinil uważany jest za bezpieczniejszy niż pochodne amfetaminy pod względem skutków ubocznych dla układu krążenia, może on wywoływać poważne zaburzenia rytmu serca, nawet u zdrowych osób.

## Dyskusja

Wspomaganie leczenia chorób psychiatrycznych modafinilem stanowi obszar badań o rosnącym zainteresowaniu. Wyniki dotychczasowych badań sugerują potencjalne korzyści i skuteczność modafinilu w różnych zaburzeniach nastroju, takich jak depresja i depresja dwubiegunowa. Modafinil może być stosowany zarówno jako adiuwant, jak i w monoterapii w przypadku niewystarczającej odpowiedzi na leki przeciwdepresyjne. Istnieją doniesienia o poprawie objawów depresji, redukcji zmęczenia i poprawie funkcji poznawczych u pacjentów stosujących modafinil. Dodatkowo, modafinil może być korzystny w leczeniu depresji sezonowej. Istnieją również dane sugerujące, że modafinil może być skuteczny w zmniejszaniu objawów negatywnych i poprawie funkcji poznawczych u pacjentów z chorobą schizofrenią.

## **Materiały dodatkowe**

Rysunek S1: Wzór strukturalny modafinilu

## **Wkład autorski**

Koncepcja: Norbert Kandefer

Metodologia: Anna Jaremek

Oprogramowanie: Anna Pawlak

Sprawdzenie: Norbert Kandefer, Michał Wyszowski

Analiza formalna: Aleksandra Grabarczyk

Badania: Norbert Kandefer, Klaudia Klimczak

Zasoby: Paweł Gregorek, Laura Loryś

Poprawa danych: Norbert Kandefer, Paweł Gregorek

Przygotowanie wstępne tekstu: Norbert Kandefer, Sylwia Grad, Laura Loryś

Recenzja i edycja tekstu: Norbert Kandefer, Paweł Gregorek, Klaudia Klimczak

Wizualizacja: Joanna Kępa

Nadzór naukowy: Małgorzata Gregorek

Administracja projektu: Norbert Kandefer

Pozyskanie finansowania: Nie dotyczy

Wszyscy autorzy przeczytali i zgodzili się z opublikowaną wersją manuskryptu.

## **Oświadczenie dotyczące finansowania**

Autorzy oświadczają, że nie mają żadnych konfliktów interesów finansowych lub niefinansowych, które mogłyby wpływać na interpretację wyników badania ani treść niniejszego manuskryptu. Praca ta została przeprowadzona niezależnie, bez zewnętrznego finansowania ani wsparcia.

## **Oświadczenie Komisji Etycznej**

Nie dotyczy

## **Oświadczenie o świadomym wyrażeniu zgody**

Nasza praca nie obejmowała bezpośrednich badań na osobach ani uzyskiwania ich zgody na udział w badaniu.



### **Oświadczenie dotyczące dostępności danych**

Nasza praca jest przeglądem literatury i nie prezentuje nowych danych ani analiz. Dlatego nie ma konkretnych zbiorów danych ani dostępności danych do zgłoszenia. Informacje i wyniki przedstawione w tym przeglądzie opierają się na wcześniej opublikowanych badaniach, do których można uzyskać dostęp poprzez odpowiednie źródła, jak podano w sekcji bibliograficznej.

### **Oświadczenie o konflikcie interesów**

Autorzy oświadczają, że nie ma istotnych konfliktów interesów związanych z tą pracą badawczą.

### **Bibliografia:**

1. Janusz Rybakowski., *Psychofarmakologia Kliniczna*[Clinical Psychopharmacology], PZWL, Warszawa 2022;1,293-295,Polish
2. Ishizuka T, Murotani T, Yamatodani A. Action of modafinil through histaminergic and orexinergic neurons. *Vitam Horm.* 2012;89:259-78. [[PubMed](#)]
3. Mahler SV, Hensley-Simon M, Tahsili-Fahadan P, LaLumiere RT, Thomas C, Fallon RV, Kalivas PW, Aston-Jones G. Modafinil attenuates reinstatement of cocaine seeking: role for cystine-glutamate exchange and metabotropic glutamate receptors. *Addict Biol.* 2014 Jan;19(1):49-60. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
4. Schmitt KC, Reith ME. The atypical stimulant and nootropic modafinil interacts with the dopamine transporter in a different manner than classical cocaine-like inhibitors. *PLoS One.* 2011;6(10):e25790. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
5. Malcolm R, Swayngim K, Donovan JL, DeVane CL, Elkashef A, Chiang N, Khan R, Mojsiak J, Myrick DL, Hedden S, Cochran K, Woolson RF. Modafinil and cocaine interactions. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2006;32(4):577-87. [[PubMed](#)]
6. Hart CL, Haney M, Vosburg SK, Rubin E, Foltin RW. Smoked cocaine self-administration is decreased by modafinil. *Neuropsychopharmacology.* 2008 Mar;33(4):761-8. [[PubMed](#)]
7. Robertson P, Hellriegel ET. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):123-37. [[PubMed](#)]
8. Lam JY, Freeman MK, Cates ME. Modafinil augmentation for residual symptoms of fatigue in patients with a partial response to antidepressants. *Ann Pharmacother.* 2007

- Jun;41(6):1005-12. doi: 10.1345/aph.1H526. Epub 2007 May 22. PMID: 17519297. [[PubMed](#)]
9. Price CS, Taylor FB. A retrospective chart review of the effects of modafinil on depression as monotherapy and as adjunctive therapy. *Depress Anxiety*. 2005;21(4):149-53. doi: 10.1002/da.20075. PMID: 16035049. [[Wiley Library](#)]
  10. Kaufman KR, Menza MA, Fitzsimmons A. Modafinil monotherapy in depression. *Eur Psychiatry*. 2002 May;17(3):167-9. doi: 10.1016/s0924-9338(02)00646-6. PMID: 12052578. [[PubMed](#)]
  11. Rostami H, Safaei G, Norouzi S, Abdi L, Malekpour N. Comparison between the Efficacies of Modafinil and Citalopram in the Treatment of Major Depression. *Maedica (Bucur)*. 2022 Sep;17(3):607-614. doi: 10.26574/maedica.2022.17.3.607. PMID: 36540578; PMCID: PMC9720649. [[NIH](#)]
  12. Even C, Friedman S, Dardennes R, Guelfi JD. Modafinil as an alternative to light therapy for winter depression. *Eur Psychiatry*. 2004 Feb;19(1):66. doi: 10.1016/j.eurpsy.2003.07.005. PMID: 14969786. [[PubMed](#)]
  13. Fava M, Thase ME, DeBattista C. 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 Jan;66(1):85-93. doi: 10.4088/jcp.v66n0112. PMID: 15669893. [[PubMed](#)]
  14. Thase ME, Fava M, DeBattista C, Arora S, Hughes RJ. Modafinil augmentation of SSRI therapy in patients with major depressive disorder and excessive sleepiness and fatigue: a 12-week, open-label, extension study. *CNS Spectr*. 2006 Feb;11(2):93-102. doi: 10.1017/s1092852900010622. PMID: 16520686. [[PubMed](#)]
  15. 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 Mar;65(3):414-20. doi: 10.4088/jcp.v65n0318. PMID: 15096082. [[PubMed](#)]
  16. Kaser M, Deakin JB, Michael A, Zapata C, Bansal R, Ryan D, Cormack F, Rowe JB, Sahakian BJ. Modafinil Improves Episodic Memory and Working Memory Cognition in Patients With Remitted Depression: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017 Mar;2(2):115-122. doi: 10.1016/j.bpsc.2016.11.009. PMID: 28299368; PMCID: PMC5339412. [[PubMed](#)]

17. Frye MA, Grunze H, Suppes T, McElroy SL, Keck PE Jr, Walden J, Leverich GS, Altshuler LL, Nakelsky S, Hwang S, Mintz J, Post RM. A placebo-controlled evaluation of adjunctive modafinil in the treatment of bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2007 Aug;164(8):1242-9. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06060981. PMID: 17671288. [[PubMed](#)]
18. Calabrese JR, Ketter TA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Oct;71(10):1363-70. doi: 10.4088/JCP.09m05900gry. Epub 2010 Jul 27. PMID: 20673554. [[PubMed](#)]
19. Calabrese JR, Frye MA, Yang R, Ketter TA; Armodafinil Treatment Trial Study Network. Efficacy and safety of adjunctive armodafinil in adults with major depressive episodes associated with bipolar I disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *J Clin Psychiatry*. 2014 Oct;75(10):1054-61. doi: 10.4088/JCP.13m08951. PMID: 25099397. [[PubMed](#)]
20. Ketter TA, Yang R, Frye MA. Adjunctive armodafinil for major depressive episodes associated with bipolar I disorder. *J Affect Disord*. 2015 Aug 1;181:87-91. doi: 10.1016/j.jad.2015.04.012. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25933099. [[PubMed](#)]
21. Goss AJ, Kaser M, Costafreda SG, Sahakian BJ, Fu CH. Modafinil augmentation therapy in unipolar and bipolar depression: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry*. 2013 Nov;74(11):1101-7. doi: 10.4088/JCP.13r08560. PMID: 24330897. [[PubMed](#)]
22. Grunze H. Stimulants for treating bipolar disorder: pro and con. *Harv Rev Psychiatry*. 2014 Nov-Dec;22(6):358-62. doi: 10.1097/HRP.0000000000000003. PMID: 25377610. [[PubMed](#)]
23. Perugi G, Vannucchi G, Bedani F, Favaretto E. Use of Stimulants in Bipolar Disorder. *Curr Psychiatry Rep*. 2017 Jan;19(1):7. doi: 10.1007/s11920-017-0758-x. PMID: 28144880. [[PubMed](#)]
24. Schoenknecht P, Olbrich S, Sander C, Spindler P, Hegerl U. Treatment of acute mania with modafinil monotherapy. *Biol Psychiatry*. 2010 Jun 1;67(11):e55-7. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.12.021. Epub 2010 Feb 6. PMID: 20138253. [[PubMed](#)]
25. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D, Lindenmayer JP. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia:

- a critical review. *J Clin Psychiatry*. 2009 Jan;70(1):104-12. doi: 10.4088/jcp.07r03982. Epub 2008 Nov 18. PMID: 19026265. [[PubMed](#)]
26. Freudenreich O, Henderson DC, Macklin EA, Evins AE, Fan X, Cather C, Walsh JP, Goff DC. Modafinil for clozapine-treated schizophrenia patients: a double-blind, placebo-controlled pilot trial. *J Clin Psychiatry*. 2009 Dec;70(12):1674-80. doi: 10.4088/JCP.08m04683. Epub 2009 Aug 11. PMID: 19689921; PMCID: PMC5038350. [[PubMed](#)]
27. Arbabi M, Bagheri M, Rezaei F, Ahmadi-Abhari SA, Tabrizi M, Khalighi-Sigaroudi F, Akhondzadeh S. A placebo-controlled study of the modafinil added to risperidone in chronic schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012 Apr;220(3):591-8. doi: 10.1007/s00213-011-2513-z. Epub 2011 Sep 24. PMID: 21947320. [[PubMed](#)]
28. Scoriels L, Jones PB, Sahakian BJ. Modafinil effects on cognition and emotion in schizophrenia and its neurochemical modulation in the brain. *Neuropharmacology*. 2013 Jan;64:168-84. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012.07.011. Epub 2012 Jul 20. PMID: 22820555. [[PubMed](#)]
29. Andrade C, Kisely S, Monteiro I, Rao S. Antipsychotic augmentation with modafinil or armodafinil for negative symptoms of schizophrenia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2015 Jan;60:14-21. doi: 10.1016/j.jpsychires.2014.09.013. Epub 2014 Sep 20. PMID: 25306261. [[PubMed](#)]
30. Kane JM, D'Souza DC, Patkar AA, Youakim JM, Tiller JM, Yang R, Keefe RS. Armodafinil as adjunctive therapy in adults with cognitive deficits associated with schizophrenia: a 4-week, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2010 Nov;71(11):1475-81. doi: 10.4088/JCP.09m05950gry. Epub 2010 Aug 24. PMID: 20816042. [[PubMed](#)]
31. Kane JM, Yang R, Youakim JM. Adjunctive armodafinil for negative symptoms in adults with schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2012 Mar;135(1-3):116-22. doi: 10.1016/j.schres.2011.11.006. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22178084. [[PubMed](#)]
32. Lohr JB, Liu L, Caligiuri MP, Kash TP, May TA, Murphy JD, Ancoli-Israel S. Modafinil improves antipsychotic-induced parkinsonism but not excessive daytime sleepiness, psychiatric symptoms or cognition in schizophrenia and schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Schizophr Res*. 2013 Oct;150(1):289-96. doi: 10.1016/j.schres.2013.07.039. Epub 2013 Aug 9. PMID: 23938173. [[PubMed](#)]

33. Bobo WV, Woodward ND, Sim MY, Jayathilake K, Meltzer HY. The effect of adjunctive armodafinil on cognitive performance and psychopathology in antipsychotic-treated patients with schizophrenia/schizoaffective disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Schizophr Res.* 2011 Aug;130(1-3):106-13. doi: 10.1016/j.schres.2011.05.015. Epub 2011 Jun 8. PMID: 21641776. [[PubMed](#)]
34. Darwish M, Bond M, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Evaluation of Potential Pharmacokinetic Drug-Drug Interaction between Armodafinil and Aripiprazole in Healthy Adults. *Pharmacopsychiatry.* 2015 Jul;48(4-5):170-5. doi: 10.1055/s-0035-1554671. Epub 2015 Jul 16. PMID: 26181194. [[PubMed](#)]
35. Darwish M, Bond M, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P. Evaluation of potential pharmacokinetic drug-drug interaction between armodafinil and risperidone in healthy adults. *Clin Drug Investig.* 2015 Nov;35(11):725-33. doi: 10.1007/s40261-015-0330-6. PMID: 26387027. [[PubMed](#)]
36. Darwish M, Bond M, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Evaluation of the potential for a pharmacokinetic drug-drug interaction between armodafinil and ziprasidone in healthy adults. *Clin Drug Investig.* 2014 Oct;34(10):691-9. doi: 10.1007/s40261-014-0220-3. PMID: 25047407. [[PubMed](#)]
37. Darwish M, Bond M, Yang R, Hellriegel ET, Robertson P Jr. Evaluation of the potential for pharmacokinetic drug-drug interaction between armodafinil and carbamazepine in healthy adults. *Clin Ther.* 2015 Feb 1;37(2):325-37. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.09.014. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25438721. [[PubMed](#)]
38. Wu P, Jones S, Ryan CJ, Michail D, Robinson TD. Modafinil-induced psychosis. *Intern Med J.* 2008 Aug;38(8):677-8. doi: 10.1111/j.1445-5994.2008.01710.x. PMID: 18808567. [[Wiley Online Library](#)]
39. DiSciullo AA, English CD, Horn WT. Modafinil Induced Psychosis in a Patient with Bipolar 1 Depression. *Case Rep Psychiatry.* 2018 Oct 17;2018:3732958. doi: 10.1155/2018/3732958. PMID: 30416836; PMCID: PMC6207879. [[PubMed](#)]
40. Vorspan F, Warot D, Consoli A, Cohen D, Mazet P. Mania in a boy treated with modafinil for narcolepsy. *Am J Psychiatry.* 2005 Apr;162(4):813-4. doi: 10.1176/appi.ajp.162.4.813-a. PMID: 15800167. [[PubMed](#)]
41. Yasui-Furukori N, Kusunoki M, Kaneko S. Hallucinations associated with modafinil treatment for narcolepsy. *J Clin Psychopharmacol.* 2009 Aug;29(4):408. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181accefe. PMID: 19593192. [[PubMed](#)]

42. Aytaş Ö, Dilek Yalvaç H. Modafinil-Induced Psychosis: A Case Report. *Noro Psikiyatı Ars.* 2015 Mar;52(1):99-101. doi: 10.5152/npa.2015.7160. Epub 2015 Mar 1. PMID: 28360685; PMCID: PMC5353011. [[PubMed](#)]
43. Swapnajeet S, Bn S, Gourav G. Modafinil Dependence and Hypersexuality: A Case Report and Review of the Evidence. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016 Nov 30;14(4):402-404. doi: 10.9758/cpn.2016.14.4.402. PMID: 27776397; PMCID: PMC5083941. [[PubMed](#)]
44. Mutlu D, Kültürsay B, Karagöz A. Modafinil-induced ventricular arrhythmia: A case report. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2022 Jan;50(1):79-82. doi: 10.5543/tkda.2022.21084. PMID: 35197237. [[PubMed](#)]