

Bir Şizofreni Hastasında Klozapin Tedavisine Modafinil Eklenmesi ile Ortaya Çıkan Hipomani

Hypomania in a Schizophrenic Patient Treated with Modafinil for Clozapine-Induced Sedation

Suzan ÖZER, Başaran DEMİR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

ÖZET

Modafinil gündüz uykululuğu ile giden klinik durumların tedavisinde kullanılmaktadır. Şizofrenide antipsikotiklere bağlı gelişen uykululuk yan etkisini azaltmak için de kullanılabileceği öne sürülmüştür. Şizofrenide modafinil eklenmesi ile psikozda hafif bir kötüleşme olabileceği bilinmekle birlikte, şu ana kadar manik-hipomani uyarılma bildirilmemiştir. Bu yazıda DSM-IV-TR'ye göre şizofreni tanısı konan 31 yaşında bir hastada, klozapinin uykululuk yan etkisini tedavi etmek üzere eklenen modafinille ortaya çıkan bir hipomani tablosu sunulacaktır. Bu olgu sunumu bağlamında şizofrenide tedaviye dirençli hastalarda etkin bir antipsikotik olan klozapine modafinil eklenmesi, risk ve yarar dengesi açısından tartışılacaktır. (*Nöropsikiyatri Arşivi 2010; 47: 171-3*)

Anahtar kelimeler: Modafinil, klozapin, şizofreni, manik durum

ABSTRACT

Modafinil is used in the treatment of excessive daytime sleepiness associated with several conditions. Modafinil has also been suggested to improve antipsychotic-associated sedation in patients with schizophrenia. Although a small risk of psychosis exacerbation has been reported due to modafinil adjunct treatment, modafinil-induced mania or hypomania has not been described in schizophrenia up to now. Herein, we present a 31-year-old patient diagnosed as having schizophrenia according to DSM-IV-TR, who developed a hypomanic episode with irritability, motor activation and uninterrupted speech soon after adding modafinil to clozapine. In this context, the risks and benefits of adjunct therapy with modafinil in treatment-resistant schizophrenic patients who have been prescribed clozapine will be discussed. (*Archives of Neuropsychiatry 2010; 47: 171-3*)

Key words: Modafinil, clozapine, schizophrenia, manic state

Giriş

Modafinil gündüz uykululuğu ile giden narkolepsi gibi çeşitli klinik durumların tedavisinde kullanılan bir ilaçtır (1). Kimyasal yapısı ve etki mekanizması geleneksel sempatomimetik psikostimulan ilaçlardan farklıdır. Farmokodinamik etkileri tam olarak bilinmemekle birlikte, in vitro çalışmalarda, dopamin (DA) ve norepinefrin (NE) taşıyıcısına doğrudan bağlanabildiği ve bu taşıyıcıları orta derecede inhibe ettiği gösterilmiştir (2). Klinik kullanımındaki dozlarda bu inhibisyon önemli düzeyde olabilmektedir. Modafinil ekstraselüler DA, NE, serotonin, glutamat ve histamin düzeylerinde artışa ve gama amino bütirik asit (GABA)'da azalmaya yol açar (3). Oreksinerjik mekanizmalar üzerinden de etkisi olabileceği öne sürülmüştür. Bu etkiler kortikal bölgelerde belirgin, subkortikal bölgelerde ise hafif düzeydedir. Alfa ve beta

adrenerjik reseptörler ve DA reseptörleri üzerinden uyanıklığı ve aktiviteyi artırıcı olabilmektedir. Dopaminin uyku-uyanıklık düzenlenmesindeki rolünün düşük olduğu öne sürülmekle birlikte, deneysel bir çalışmada modafinilin uykululuğu azaltması için DA taşıyıcısına gereksinim gösterdiği ve oreksin aşırımı üzerindeki etkisine bağlı olmadığı öne sürülmüştür (4).

Modafinilin şizofreni hastalarında, bazı negatif belirtiler ve hipersomni tedavisinde, herhangi bir yan etkiye neden olmadan kullanıldığı bildirilmiştir (5). Teitelman psikoza bağlı nöroleptik kullanımının yol açtığı sedasyon ya da beyin travması nedeniyle aşırı gündüz uykululuğu olan hastalarda modafinil kullandığını bildirmiştir. On hastalık serisinde tolerans gelişmesi, etkinlikte azalma ve diğer ilaçlarla olumsuz bir etkileşime rastlanmadığını, bazı hastalarda uyarılma ya da gastrointestinal rahatsızlık belirtileri gibi hafif ve geçici yan etkilerin görülebildiğini bildirmiştir (6).

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. Suzan Özer, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Psikiyatri Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
E-posta: ozers@hacettepe.edu.tr **Geliş tarihi/Received:** 14.12.2009 **Kabul tarihi/Accepted:** 05.02.2010

Not: Bu olgu, Ekim 2009'da 45. Ulusal Psikiyatri Kongresi'nde Ankara'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

© Nöropsikiyatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / © Archives of Neuropsychiatry, published by Galenos Publishing.

Sistemik bir gözden geçirmede de şizofrenisi olan hastalarla yapılan çalışmalarda genel olarak iyi tolere edildiği ve antipsikotiklerin yol açtığı yorgunluk ve uykululuk yan etkilerini azaltmada ve bilişsel bozuklukta bir miktar etkinliği olabileceği, ancak daha büyük örneklemli randomize plasebo kontrollü çalışmalara gereksinim olduğu öne sürülmüştür (7).

Modafinil dirençli unipolar (UP) ve bipolar (BP) depresyonda güçlendirme tedavisinde (8), özellikle de yorgunluk ve uykululuk gibi kalıntı belirtilerin tedavisinde de kullanılabilir. Modafinil kullanımı, şizofreni tanılı bir hastada, uykululuk yan etkisini azaltmak için modafinil eklenmesi ile ortaya çıkan bir hipomanik tablo bildirilmiştir.

Olgu

S.U. 31 yaşında, erkek hasta, bekar, çalışmıyor, ailesi ile birlikte yaşıyor. Şikayetleri, 13 yıl önce annesinin kendisini zehirleyeceğini düşünme şeklinde başlamış. Bu şikayetlerle başvurdukları doktorun önerdiği ilaçları kullanmamış. Belirtiler artarak sürmüştü. İki yıl sonrasında annesine sinirlenip onu bıçakla yaralamış. Bu dönemde masanın etrafında dönüp durduğu, birilerinin kendisini kovaladığını söylediği, kendi kendine güldüğü oluyor. Süreç içerisinde götürüldüğü psikiyatri kliniklerinde önerilen ağızdan antipsikotik tedavilere (risperidon ve olanzapin), yan etkiler nedeniyle uyum göstermeyen hasta, depo antipsikotiklerle tedavi edilmeye çalışılmış. Altı ay düzenli ayda bir ziklopiptol enjeksiyonu yapıldığı dönemde semptomları düzelen hasta, daha sonra ekstrapiramidal sistem yan etkileri nedeniyle depo antipsikotik tedavisine de uyum göstermemiş. Sonrasında belirtiler tekrar şiddetlendiğinde, yine birkaç ay depo tedavi verilmiş. Tedavisi bu şekilde düzensiz olarak süren hasta, 2004 Kasım ayında kliniğimize yatırılmış ve tekrar olanzapin tedavisi denenmiş. Halsizlik, güçsüzlük yaptığı için 3 ay sonra olanzapin alımını reddeden hastanın ara ara düzensiz depo tedavileri sürmüştü. 2006'da tekrar değerlendirilen hastanın oromandibuler tardif diskinezi saptanması üzerine yatırılarak klozapine geçilmesi planlandı. Yatışındaki ruhsal durum muayenesinde düşünce içeriğinde yine annesinin kendisini zehirleyeceğine ilişkin kötülük görme sanrıları belirgindi. Öyküde bulunmasına karşın, bu yatışındaki muayenede varsanılları yoktu. Bunun dışında patolojik bulgu saptanmadı. Ailede psikiyatrik hastalık öyküsü bulunmuyordu. Orolingual diskinezi olan hastanın nörolojik muayenesinde bunun dışında patoloji saptanmadı.

Klozapin tedavisi başlanarak 6 gün içerisinde 200 mg/güne, 12 gün içerisinde 400 mg/güne yükseltildi. Tedavi başlangıcından 1 ay sonrasında hastanın kötülük görme sanrıları yatışmıştı, ancak ilaçları akşam ve gece saatlerinde verildiği halde, gün içerisinde yoğun uykululuktan yakındığı, zamanını yatakta geçirdiği gözlemlendi. Sedasyon yan etkisi nedeniyle taburcu olunca da ilaçlarını almayacağını bildiren hastanın, 200 mg/gün klozapin alırken Epworth Uykululuk Ölçeği (EUÖ) puanı 14, 400 mg/gün alırken 17'yd. Klozapin kullanan hastalarda uykululuk yan etkisinin tedavisinde modafinil kullanılması ile ilgili olarak sürdürülen bir çalışmaya alındığı için hastaya, klozapin öncesi uykululuk düzeyini değerlendirmek üzere EUÖ uygulanmış ve puanı 5 olarak kaydedilmişti. Hastanın klozapin dozu 400 mg/gün'e yükseltildiğinde, uykululuk yan etkisi için modafinil, sabah ve öğlen

dozları şeklinde toplam 200 mg/gün tedaviye eklendi. Modafinilin başlanmasından bir gün sonra, EUÖ puanı 2'ye indi (sadece oturup okurken ve yemek sonrası hafif bir uykululuk tarifliyordu). Hastanın 200 mg/gün modafinil aldığı 3. günde servis içerisinde belirgin neşelilik hali ve hareketliliği, yüksek sesle ve hızlı konuşmaları, servis ekibi ve diğer hastalar ile sıkça tartışmaları olduğu gözlemlendi. Young Mani Derecelendirme Ölçeği (YMDÖ) ile değerlendirilen mani puanı 4. günde 28 olarak saptandı. Modafinil dozu 100 mg/güne inildi. 100 mg'la devam edilen 7. günde YMDÖ puanı 30 olarak saptanırken tekrar doz azaltılarak 50 mg/güne inildi. 50mg/güne inildikten 5 gün sonra hipomanik tablo giderek yatıştı ve YMDÖ puanı 7'ye düştü. Bu dönemde EUÖ puanı da 7 idi. Servisteki gözlemi aynı şekilde sürdüğü ve 50 mg/gün modafinille uykululuk yakınması düşük düzeylerde seyrettiği için hasta 400 mg/gün klozapin ve 50 mg/gün modafinil ile izlendi. Modafinil başlanmasından sonra, yeni bir psikotik belirti ya da kötülük görme sanrılarında alevlenme saptanmadı. Hasta modafinil dozu 50 mg/güne indirildikten 20 gün sonra, aynı dozda modafinil ve 400 mg/gün klozapin önerisi ile, belirtilerindeki kararlı durum sürmekte iken taburcu edildi.

Tartışma

Klozapin şizofrenide diğer antipsikotik ilaçlara dirençli olan hastalarda etkin olabilen, ancak %17 hastanın yan etkiler yüzünden ilacı kesmek zorunda kaldığı bildirilen bir ilaçtır (9). En sık görülen yan etkisi olan uykululuk yaklaşık %39 hastada ortaya çıkmaktadır (10). Bu yan etkisi olasılıkla alfa 1 antiadrenerjik ve antihistaminik etkilerine bağlıdır. Bazı hastalarda ilk dört-altı haftada bu yan etkiye tolerans gelişebilmekte ya da akşam dozlarını yüksek tutarak aşırı gündüz uykululuğu sorunu çözülebilmektedir. Ancak tolerans gelişmeyen hastalarda, gündüz uykululuğu ciddi bir sorun olmaya devam etmekte ve ilaç uyumunu azaltabilmektedir. Klozapin tedavisi ile ortaya çıkan uykululuk, şizofrenideki bilişsel bozukluğu kötüleştirilmekte, yanı sıra sosyal ve mesleki işlevselliği de olumsuz etkileyebilmektedir. Metilfenidat, dekstroamfetamin gibi geleneksel psikostimulan ilaçların kullanımı psikoza alevlendirebileceği için ancak çok şiddetli ve sebat eden sedasyonu olan hastalarda, dikkatle klozapine eklenebilecekleri bildirilmektedir (9). Kötüye kullanım potansiyeli ve merkezi yan etkileri amfetamine göre daha düşük olan modafinilin bu amaçla kullanımı oldukça ilgi uyandırmıştır.

Modafinilin şizofrenide, antipsikotik ilaçların uykululuk yan etkisini azaltmak ya da bilişsel bozukluk için kullanıldığı durumlarda, şu ana kadar manik ya da hipomanik uyarılma bildirilmemiştir. Buna karşın modafinil eklenmesi ile, BP hastalarda manik/hipomanik uyarılma bildirilmiştir. İlk kez Wolf ve arkadaşları tarafından dirençli bir hastada BP depresyon dönemi için modafinil eklendiğinde, manik kayma gözlenmiş, ilacın hemen kesildiği ve sonrasında hastanın düzeldiği bildirilmiştir (11). Ginsberg 62 yaşında bir BP hastada, olanzapine eklenen modafinilin maniyeye yol açtığını ve ilaç azaltılarak kesildikten sonrasında hastanın ötimik olduğunu bildirmiştir (12). Modafinilin 200 mg/gün dozunda bir BP I hastada dirençli depresyon için lityuma eklenmesi ile çok kısa süreli (3-4 saat) mani-benzeri tabloya yol açtığı bildirilmiştir (13). Ancak bu olguda tablonun modafinil aynı dozda kullanılması sürdürülürken düzeldiği gözlenmiş ve bu çok kısa süreli mani-

benzeri dönemin ortaya çıkışının modafinil kullanımını etkilemeyeceği öne sürülmüştür. Büyük örneklemlerle bir çalışmada geriye dönük olarak UP ve BP hastalar değerlendirilmiş, 191 hastanın hiçbirinde manik kayma olmadığı, ek olarak BP hastalardan bazılarında duygudurum düzenleyici kullanımının olmadığı da bildirilmiştir (14). Frye ve arkadaşlarının plasebo kontrollü çalışmalarında ise, BP depresyon hastalarında 6 hafta süre ile ortalama 177 mg/gün modafinil eklennesi ile mani-hipomani ortaya çıkış sıklığı, plasebo grubundan anlamlı farklılık göstermemiştir (8). Daha önce psikiyatrik hastalığı olmayan bir narkolepsi hastasında, modafinil aşırı gündüz uykululuğunun tedavisi için kullanılırken de mani ortaya çıktığı bildirilmiştir (15).

Manide YMDÖ'nde 7 ve altı akut dönemin düzelmesi ile ilgili kabul gören bir kesme noktasıdır (16). EUÖ'nde ise aşırı gündüz uykululuğu için kesme noktası >10 olarak saptanmış, >16 ise gündüz uykululuğunun yüksek düzeyde olduğuna işaret etmektedir (17,18). Burada sunulan olguda, daha öncesinde belirgin ilaç uyumsuzluğu olduğu ve daha önce kullandığı ilaçlarla geç diskinezi geliştiği için, hastanın klozapine uyumu açısından uykululuk yan etkisinin ele alınması önem taşımaktaydı. Son YMDÖ ve EUÖ değerlendirmelerine dayanarak, modafinil 50 mg/gün dozunda iken, uykululuk yan etkisini tolere edilebilir bir düzeye indirdiği ve hipomanik uyarılma bu dozda devam etmediği için, ilacın kesilmemesine, bu dozda sürdürülmesine karar verildi. Tıbbi yazında, şizofrenide modafinil eklennesi ile manik uyarılma daha önce bildirilmemiştir. Bipolar hastalarda ise mani/hipomani ortaya çıkışının önemli oranda görülmediğini, görüldüğünde modafinilin hemen kesilmesi gerektiğini ya da ilacın kesilmemesine gerek duyulmadan maninin yatıştığını bildiren çalışmalar bulunmaktadır.

Ayrıca şizofrenide olgu sunumları, açık ya da plasebo kontrollü çalışmalarda, modafinilin psikozu kötüleştirmediği bildirilmiştir (19,20). Şizofrenide antipsikotiklerin uykululuk yan etkisi, negatif belirtiler ya da bilişsel etkinlik için eklendiği tüm randomize plasebo kontrollü çalışmalar gözden geçirildiğinde, toplam 80 hastanın beşinde (%6) psikozda hafif bir kötüleşme olabildiği (plasebo grubunda 70 hastanın ikisinde; %2.9) bildirilmiştir (7). Burada sunulan olguda ise sanrı ve varsanılarda alevlenme ya da yeni bir psikotik belirti ortaya çıkışı gözlenmemiştir.

Modafinille hipomaninin ortaya çıkışının nörobiyolojik temeli bilinmemektedir. Modafinilin prefrontal kortekste ekstraselüler NE ve DA'ı artırması (2), antidepresanla uyarılan mani/hipomani nörobiyolojisinde öne sürülen katekolaminerjik değişikliklerle benzerlik gösterse de (21) basit düzeyde bu şekilde bir açıklama yeterli değildir. Duygulanım bozukluğuna yatkınlığı olan bireylerde en azından düşük dozda (100 mg>) kullanılması önerilebilir. Ancak bu olguda olduğu gibi, bu riskin yordanamayacağı şizofreni hastalarında, modafinil tedaviye eklendiğinde hem psikoz alevlenmesi hem de olası bir hipomanik/manik uyarılma açısından dikkatli olunmalı, bu açıdan hastanın kliniği izlenmelidir.

Kaynaklar

1. Valentino RM, Foldvary Schafer N. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness. *Cleve Clin J Med* 2007; 74:561-6. [Abstract] / [PDF]
2. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil. A Review of Neurochemical Actions and Effects on Cognition. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:1477-502. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
3. Didato G, Nobili L. Treatment of narcolepsy. *Expert Rev Neurother* 2009; 9:897-10. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
4. Wisor JP, Nishino S, Sora I et al. Dopaminergic role in stimulant-induced wakefulness. *J Neurosci* 2001; 21:1787-94. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
5. Yu BP, Maguire GA, Liffick TF. Modafinil for treatment of the negative symptoms of schizophrenia and antipsychotic induced sedation. *Sleep* 2002; 25: p. 503 (Poster özeti).
6. Teitelman E. Off-label uses of modafinil (letter). *Am J Psychiatry* 2001; 158:1341. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
7. Saavedra-Velez C, Yusim A, Anbarasan D et al. Modafinil as an adjunctive treatment of sedation, negative symptoms, and cognition in schizophrenia: a critical review. *J Clin Psychiatry* 2009; 70:104-12. [Abstract]
8. Frye MA, Grunze H, Suppes T et al. A Placebo-Controlled Evaluation of Adjunctive Modafinil in the Treatment of Bipolar Depression. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1242-9. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
9. Young CR, Bowers MB, Mazure CM. Management of the adverse effects of clozapine. *Schizophr Bull* 1998; 24:381-90. [Abstract] / [PDF]
10. Safferman AZ, Lieberman JA, Kane JM et al. Update on the clinical efficacy and side effects of clozapine. *Schizophrenia Bull* 1991; 17:247-61. [Abstract] / [PDF]
11. Wolf J, Fiedler U, Angheliescu I et al. Manic switch in a patient with treatment-resistant bipolar depression treated with modafinil. *J Clin Psychiatry* 2006; 67:1817. [Abstract]
12. Ginsberg DL. Modafinil-Associated Mania. *Primary Psychiatry* 2007; 14:23-5. [Full Text]
13. Fountoulakis KN, Siamouli M, Panagiotidis P et al. Ultra short manic-like episodes after antidepressant augmentation with modafinil. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2008; 32:891-2. [Abstract] / [PDF]
14. Nasr S, Wendt B, Steiner K. Absence of mood switch with and tolerance to modafinil: A replication study from a large private practice. *J Affect Disord* 2006; 95:111-4. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
15. Vorspan F, Warot D, Consoli A et al. Mania in a Boy Treated With Modafinil for Narcolepsy. *Am J Psychiatry* 2005; 162:813-4. [Full Text] / [PDF]
16. Berk M, Ng F, Wang WV et al. The empirical redefinition of the psychometric criteria for remission in bipolar disorder. *J Affect Disord* 2008; 106:153-8. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
17. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-5. [Abstract]
18. Ağargün MY, Çilli AS, Kara H ve ark. Epworth Uykululuk Ölçeğinin Geçerliliği ve Güvenilirliği *Türk Psikiyatri Derg.* 1999; 10:261-7. [Abstract]
19. Narendran R, Young CM, Valenti AM et al. Is psychosis exacerbated by modafinil? *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:292-3. [Abstract] / [Full Text] / [PDF]
20. Rosenthal MH, Bryant SL. Benefits of adjunct modafinil in an open-label, pilot study in patients with schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 2004; 27:38-43. [Abstract]
21. Tanda G, Frau R, Di Chiara G. Chronic desipramine and fluoxetine differentially affect extracellular dopamine in the rat prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 1996; 127:83-7. [Abstract] / [PDF]