



Кевра М.К., Гавриленко Л.Н., Попов А.С.✉

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Клинико-фармакологическая характеристика лекарственного средства модафинил

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи – Кевра М.К., Попов А.С.; сбор материала, систематизация – Попов А.С.; написание текста, редактирование – Попов А.С., Гавриленко Л.Н.

Подана: 16.09.2023

Принята: 06.11.2023

Контакты: antonydoc@rambler.ru

Резюме

В Республике Беларусь зарегистрирована субстанция лекарственного вещества модафинил. До настоящего времени это первая субстанция данного вещества, произведенного на территории государств постсоветского пространства. Представлены результаты анализа литературных источников, и дана клинико-фармакологическая характеристика лекарственного вещества модафинил. Отражены данные клинических исследований использования модафинила, его эффектов, показаний, противопоказаний, а также результаты исследований воздействия модафинила на когнитивные функции, психическую работоспособность и способность повышать концентрацию внимания.

Ключевые слова: модафинил

Kevra M., Gavrilenko L., Popov A.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Clinical and Pharmacological Characteristics of the Drug Modafinil

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: concept of the article – Kevra M., Popov A.; collection of material, systematization – Popov A.; writing of the text, editing – Popov A., Gavrilenko L.

Submitted: 16.09.2023

Accepted: 06.11.2023

Contacts: antonydoc@rambler.ru

Abstract

The substance of the medicinal substance modafinil is registered in the Republic of Belarus. To date, this is the first substance of this substance produced on the territory of the post-Soviet states. The results of the analysis of literary sources are presented and the clinical and pharmacological characteristics of the medicinal substance modafinil are given. The data of clinical studies of the use of modafinil, its effects, indications, contraindications, as well as the results of studies of the effects of modafinil on cognitive functions, mental performance and the ability to increase concentration are reflected.

Keywords: modafinil



■ ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные средства стимулирующего действия прочно вошли в медицинскую практику и широко используются для профилактики и лечения многих патологических состояний. Модафинил – новое лекарственное средство. Основным показанием для его назначения остается лечение нарколепсии. Описан его эффект улучшать умственные способности человека.

В военной медицине модафинил рассматривается как альтернатива амфетамину. Целью использования препарата в данном случае является стремление сохранить работоспособность и бодрствование в ситуации вынужденной депривации сна в условиях боевых действий [7].

Впервые синтез модафинила выполнен в лаборатории Lafon Group и описан в патенте № 7805510 (Франция). В 1994 году компания начала производство таблеток. В последующем препарат был запатентован в США компанией Cephalon (патент № 4177290). В апреле 2011 года компания Teva перекупила права на производство и начала выпускать авторизированный дженерик под названием провигил (provigil) [7, 14, 21].

Впервые как лекарственное средство под названием провигил (provigil®) в форме таблеток с содержанием 100 или 200 мг модафинила он был одобрен Управлением по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) для лечения нарколепсии. Кроме того, в период испытаний было выявлено, что препарат снижал потребность в сне у здоровых добровольцев. В 1988 году препарат был разрешен в США для применения у лиц, не болеющих нарколепсией, с целью пролонгирования у них бодрствования [7, 14, 57].

В настоящее время модафинил продается более чем в 20 странах под различными торговыми названиями [7].

Физико-химические свойства

Химическое название (по номенклатуре IUPAC): 2-((дифенилметил)сульфинил)ацетамид. Международное непатентованное название: модафинил. По классификации АТХ: N06BA07 – симпатомиметические средства центрального действия.

Регистрационный номер CAS (уникальный численный идентификатор химических соединений): 68693-11-8.

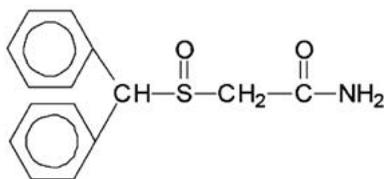
Молекулярная масса: 273,3501 а. е. м. Физические свойства: мелкокристаллический порошок белого, желтовато-белого или серовато-белого цвета. Температура плавления: 165 °С.

Вещество малорастворимо в воде и этиловом спирте. Значительное улучшение растворимости модафинила наблюдается при использовании его комплекса с β-циклодекстрином [48]. Проявляет умеренную растворимость в метаноле. Растворимость в ацетоне хорошая.

Молекулярная формула: $C_{15}H_{15}NO_2S$.

Структурная формула представлена на рисунке.

Модафинил представляет собой рацемат с одним хиральным центром в атоме серы. Для модафинила характерна зависимость выраженности эффекта от типа стереоизомерии. R-изомер модафинила в настоящее время зарегистрирован как отдельное лекарственное средство под названием армодафинил. Армодафинил имеет более выраженные клинические



Структурная формула молекулы модафинила
Structural formula of the modafinil molecule

эффекты. Модафинил и армодафинил могут быть взаимно ошибочно идентифицированы при исследовании биологических материалов [10].

Доклинические исследования

При проведении испытаний модафинил оказывал антиоксидантное, нейропротекторное и обезболивающее действие у особей с невропатией. Препарат не вызывал изменение активности животных, но улучшал показатели рабочей памяти [20, 42, 63].

В исследовании на самцах крыс Wistar модафинил восстанавливал показатели нормального сна после его парадоксальной депривации, оказывал антикаталептический эффект при индуцированной болезни Паркинсона, увеличивал количество и подвижность сперматозоидов у самцов, а также увеличивал количество половых актов и повышал способность к оплодотворению [31, 56, 77–80].

В эксперименте на самцах макак-резусов введение модафинила не оказывало существенного влияния на толерантность к перегрузкам при центрифугировании у животных [36].

В экспериментах на мартышках однократное пероральное введение модафинила вызывало увеличение ночной активности и возбуждение поведения, а также оказывало психостимулирующий эффект [41].

Доклиническое исследование токсичности показало, что при применении модафинила наблюдались минимальная токсичность для животных и широкий терапевтический диапазон. У мышей средняя летальная доза (LD_{50}) модафинила составляет примерно 1250 мг/кг. Оральная LD_{50} для крыс находится в диапазоне от 1000 до 3400 мг/кг. Внутривенная LD_{50} для собак – 300 мг/кг. Оральная LD_{50} модафинила у человека точно не известна. Клинические испытания на людях, включающие прием до 1200 мг/день на протяжении периода от 7 до 21 дня, не вызвали угрожающих жизни эффектов. Тем не менее, доза должна быть выше, чем оральная LD_{50} у кофеина. Случай острой однократной передозировки дозой 4500 мг модафинила с целью самоубийства не привел к долговременным последствиям нарушения здоровья. Пациент испытал только временную нервозность, тошноту и бессонницу. В похожем случае попытки самоубийства с использованием 5000 мг модафинила (102 мг/кг) у пациента описано возникновение сильной головной боли, тошноты, болей в животе, двигательных расстройств и тахикардии. Выздоровление наступило в течение нескольких дней без видимых долговременных эффектов [7, 24].

Фармакокинетика и метаболизм

Абсолютная биодоступность при пероральном приеме модафинила не была определена из-за его низкой растворимости в воде, что исключало внутривенное введение человеку. Тем не менее, анализ выведения модафинила и его первичного метаболита модафиниловой кислоты с мочой показал, что у добровольцев, которые принимали модафинил перорально, абсорбируется минимум 40–65% дозы [83].

Максимальная концентрация в крови достигается через 2–4 часа после приема. Фармакокинетическое равновесие достигается в течение 2–4 дней. Его фармакокинетика не зависит от дозы в диапазоне от 200 до 600 мг/сут. Vd/F модафинила после одной или нескольких пероральных доз составляет приблизительно 0,8 л/кг. Препарат липофилен и способен легко проникать в ткани. Модафинил примерно на 60% связывается с белками плазмы, главным образом альбумином [57, 60, 67, 83].

Фармакокинетические параметры препарата модафинил характеризуются следующими характеристиками: биодоступность >80%, почечная экскреция – $3,7 \pm 15\%$, связывание с белками плазмы крови – 60%, клиренс – $0,88 \pm 0,17$ мл/мин/кг, объем распределения – $0,78 \pm 0,09$ л/кг, $T_{1/2}$ – $10,5 \pm 1,5$ ч., T_{\max} – $1,7 \pm 0,9$ ч., C_{\max} – $5,2 \pm 0,8$ мкг/мл [67].

В литературе имеются данные изучения фармакокинетики модафинила в различных этнических популяциях людей. Для азиатской и кавказской популяций указываются параметры фармакокинетики, равные: $T_{1/2}$ – $12,3 \pm 1,5$ ч., T_{\max} – $2,75 \pm 1,5$ ч. [84].



Фармакокинетика индивидуальных энантиомеров после многократного приема также согласуется с результатами после приема препарата однократно. Из-за короткого периода полураспада R-модафинила его концентрация в основном находится в стационарном состоянии с первого дня приема, в то время как для получения устойчивого состояния концентрации L-модафинила требуется несколько дней. В устойчивом состоянии L-модафинил составляет примерно 90% от минимальной концентрации общего исходного модафинила при ахиральном измерении. Модафинил в основном выводится путем печеночного метаболизма и последующей экскрецией с мочой. Метаболизм в основном осуществляется за счет гидролиза. R-модафинил выводится в три раза интенсивнее, чем L-модафинил. Менее 10% принятой внутрь дозы выводится в неизменном виде [7, 67, 83].

In vitro модафинил вызывает обратимое ингибирование цитохрома P450 CYP2C19 в микросомах печени человека. При высоких концентрациях модафинила (≥ 100 мкМ) средняя активность CYP2C9 в эксперименте снижалась (до 60%). Он также оказывает небольшую, но зависящую от концентрации индукцию активности CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 и CYP3A4/5 в печени человека, in vitro ингибируя активность цитохрома [67].

Метаболизм модафинила зависит от пола и возраста пациента. Скорость выведения модафинила у мужчин снижалась с возрастом, в то время как у молодых женщин выведение модафинила происходило быстрее, чем у молодых мужчин [83].

Совместный прием с декстроамфетамином либо метилфенидатом не изменяет фармакокинетических параметров модафинила. Увеличение интенсивности метаболизма обнаружено при совместном приеме внутрь с этинилэстрадиолом и триазоломом [40, 67, 83].

Механизм действия

Первоначально было выдвинуто мнение об адренергическом механизме действия препарата. Оно основывалось на аналогии эффектов модафинила с препаратами, обладающими свойствами стимуляторов и уже известным механизмом действия, такими как амфетамин и дексамфетамин. Центральное стимулирующее адренергическое действие действующего вещества продемонстрировано при изучении механизма действия на животных [26, 41].

В то же время в экспериментах было показано различие в механизмах действия амфетамина и модафинила [16, 32, 35].

Дофаминергический механизм действия препарата также был показан в экспериментах на животных (крысы, обезьяны). Предположено, что антипаркинсонический эффект модафинила основан на механизме восстановления уровня дофамина [61, 65, 78, 79].

В то же время в эксперименте на мышах было показано, что модафинил при применении с галоперидолом сохраняет свою эффективность, что опровергает механизм его действия посредством взаимодействия с дофаминовыми рецепторами [71].

Также высказывается мнение о действии препарата через систему α -амино-3-гидрокси-5-изоксазолпропионовой кислоты как AMPA-миметика. В данном случае механизм действия описывается через глутаматергическую систему путем повышения уровня синтеза глутаминовой кислоты и ингибирования высвобождения ГАМК [2, 3, 8, 29].

Модафинил способен увеличивать высвобождение гистамина на 150% от начального уровня. Препарат может способствовать пробуждению и бодрствованию посредством активации гистаминергической системы [44].

Отдельное направление в объяснении механизма действия модафинила возникло в связи с описанием в 1998 г. орексина/гипокретина. Их открытие осуществили Masashi Yanagisawa и T. Sakurai из Юго-Западного медицинского центра Техасского университета в Далласе. Эти независимые исследователи в работе применяли разные методики и подходы. Первоначально было высказано мнение о влиянии этих новых структур на аппетит (орексины – производное от греческого $\omega\rho\epsilon\acute{\iota}\varsigma$ – «аппетит» и «гипокретины», получившие свое название из-за структурного подобия с гормоном секретинем («гипо» – от гипоталамуса, «кретин» – от секретина)).

В последующем было высказано предположение о важности орексина в регуляции цикла «сон – бодрствование» (L. Lin и соавт.). Экспериментально подтверждено участие орексинов в регуляции потребления этанола. Наиболее перспективным является использование орексина при инсомнии, но выявленная мультивекторность действия этой молекулы предполагает и ее более широкое применение в клинической практике [13, 52].

В настоящее время возникновение большинства случаев нарколепсии с катаплексией объясняют аутоиммунным поражением орексиновых (гипокретиновых) нейронов гипоталамуса [13]. Предположено, что модафинил компенсирует дефицит пораженных рецепторов и таким образом нормализует сон. В случае, когда не было такого поражения указанных рецепторов, препарат позволяет некоторое время обходиться без сна [7, 18, 25, 68].

Несмотря на многочисленные исследования точный механизм действия модафинила остается неясным [50]. Препарат обладает стимулирующим эффектом за счет повышения уровня внеклеточных катехоламинов, глутамата, серотонина и гистамина, активации орексинергической системы и снижения уровня гамма-аминомасляной кислоты. Высказываются предположения о наличии одновременно нескольких механизмов действия препарата [45, 55].

Показания к применению

Модафинил был введен в медицинскую практику как лекарственное средство, эффективное для лечения нарколепсии. Это заболевание характеризуется сложными расстройствами сна, которые могут проявляться в форме резкой дневной сонливости, приступов внезапной слабости, сонных параличей, видений (галлюцинаций) при засыпании и/или при пробуждении [5, 7].

Эффективность модафинила для лечения патологической сонливости была показана в плацебо-контролируемых исследованиях на пациентах как в амбулаторных, так и стационарных условиях. Рекомендуемой дозой для лечения является 200 мг [46, 54, 58, 66].

Исследования модафинила показали эффективность препарата при лечении пациентов с диагнозами «синдром обструктивного апноэ» и «гипопноэ». Препарат при этом не оказывает влияния на продолжительность ночного сна.

При использовании в психиатрии модафинил вызывал анксиолитический эффект. Предполагается применение препарата для лечения различных психических заболеваний, включая биполярное расстройство, синдром дефицита внимания / гиперактивности и шизофрению, униполярную и биполярную депрессию. При лечении пациентов с психиатрической патологией у них было отмечено улучшение рабочей и эпизодической памяти [12, 26, 38, 57, 70, 72].

Модафинил эффективен при лечении злоупотребления психоактивными веществами, в частности кокаином, при этом уменьшает выраженность наркотического опьянения. Прием модафинила приводит к уменьшению частоты употребления кокаина и может привести к длительному воздержанию от приема наркотика. Препарат блокирует развитие эйфории и сам не вызывает зависимости. Также препарат эффективен при лечении злоупотребления метамфетамином и алкоголем [8, 12, 17, 29, 30, 47, 59, 55].

Модафинил эффективен и хорошо переносится при лечении посттравматической дневной сонливости у пациентов, перенесших черепно-мозговую травму [49].

Отмечено, что прием препарата также уменьшает проявление эректильной дисфункции и повышает либидо [38].

При лечении болезни Паркинсона применение модафинила в дозе 200 и 400 мг/сутки сопровождалось эффектом уменьшения дневной сонливости [15, 34, 61].

Применение модафинила у пациентов с рассеянным склерозом показало значительное снижение утомляемости и чрезмерной сонливости у пациентов с данной патологией [7, 85].

Модафинил вызывает небольшой гипертермический эффект при воздействии сухого тепла за счет более низкой скорости потоотделения. Прием препарата может ухудшить переносимость жары [51].



Применение модафинила для улучшения когнитивных функций позволяет незначительно улучшить показатели внимания и реакции у пациентов, страдающих нарушением сна (недо-сыпанием) [19, 50].

Модафинил эффективен при лечении сонливости, возникающей при работе в условиях, связанных со сдвигом рабочих смен, и в условиях сдвига часовых поясов. Препарат повышает общую производительность умственного труда, улучшает рабочую память при приеме в стандартных дозах внутрь за час до начала смены [7, 28, 33, 62].

Способы применения и дозы

Препарат применяют внутрь в дозе 200 мг однократно в сутки. Общая доза может быть разделена на 2 приема по 100 мг утром и в обед. В случае недостаточного эффекта доза может быть увеличена суммарно до 400 мг в сутки с возможностью деления приема на 2 раза (по 200 мг утром и в обед).

У пациентов с почечной или печеночной недостаточностью необходимо уменьшение дозы до начальной дозы 100 мг.

Нежелательные реакции и явления

Прием лекарственных средств, содержащих модафинил, хорошо переносится при приеме в лечебных дозах как при однократном, так и при длительном применении [24, 40, 58, 61].

При приеме наиболее частыми побочными эффектами являются бессонница и головная боль, которая возникала у до 21% испытуемых и исчезала самостоятельно в течение нескольких дней [60, 62, 72].

Из нежелательных реакций к частым можно отнести: снижение аппетита, нервозность, бессонницу, беспокойство, депрессию, ненормальное мышление, спутанность сознания, головокружение, сонливость, парестезии, нечеткое зрение, тахикардию, боль в животе, тошноту, сухость во рту, диарею, диспепсию, запор, астению, боль в груди, дозозависимое увеличение уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтранспептидазы [6, 62, 83].

Нечасто отмечают следующие нежелательные реакции и явления: фарингит, синусит, эозинофилия, лейкопения, аллергические реакции, гиперхолестеринемия, гипергликемия, сахарный диабет, повышение аппетита, нарушение сна, эмоциональная лабильность, снижение либидо, враждебность, деперсонализация, расстройство личности, ненормальные сны, возбуждение, агрессия, суицидальные мысли, дискинезия, амнезия, мигрень, тремор, головокружение, стимуляция ЦНС, гипестезия, нарушение координации движений, нарушение речи, извращение вкуса, нарушение зрения, сухость глаз, экстрасистолия, аритмия, брадикардия, артериальная гипертензия, гипотензия, одышка, усиленный кашель, астма, носовое кровотечение, ринит, метеоризм, рефлюкс, рвота, дисфагия, глоссит, язвы во рту, потливость, сыпь, угри, зуд, боль в спине, боль в шее, миалгия, судороги ног, артралгии, подергивание, нарушение мочеиспускания, нарушение менструального цикла, периферические отеки, жажда, увеличение веса, снижение веса [6, 83].

Редкими нежелательными реакциями отмечены: галлюцинации, мания, психоз [6].

Нет данных о возникновении у принимавших лекарственный препарат побочных реакций в виде ангионевротического отека, крапивницы, анафилаксии, заблуждений, синдрома Стивенсона – Джонсона, токсического эпидермального некролиза и лекарственной сыпи с эозинофилией и системными симптомами, не вызывает нарушений вестибулярной функции [6, 53].

Модафинил не вызывает изменений артериального давления и частоты сердечных сокращений у пациентов с гипертонической болезнью, экстрапирамидных двигательных нарушений, зависимости [7, 8, 29, 32, 55].

Препарат противопоказан беременным и при планировании беременности или в период грудного вскармливания [6, 37].

Частота возникновения побочных эффектов одинакова у лиц мужского и женского пола [40].

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Модафинил является индуктором ферментов системы цитохрома P450 CYP1A2, CYP2B6, CYP3A4. Препарат ингибирует в лабораторных условиях CYP1C9, CYP3C19. При этом может увеличиваться собственный метаболизм лекарственного средства, что не имеет значительного клинического проявления [6].

Совместное применение с противосудорожными препаратами карбамазепин и фенобарбитал может снизить концентрацию модафинила.

При совместном приеме с фенитоином возможно снижение его клиренса, который нормализуется при отмене модафинила [6].

Пациентам, использующим оральные контрацептивы, следует применять альтернативные методы контрацепции на период лечения модафинилом и в течение 2 месяцев после его отмены ввиду снижения эффективности контрацептивов [6].

При совместном применении с препаратами группы трициклических антидепрессантов и препаратов, ингибирующих обратный захват серотонина, необходимо снижение доз этих препаратов у пациентов с дефицитом CYP2D6. Повышение их концентрации в плазме возможно также за счет изменения активности цитохрома CYP2C19.

Совместное применение с варфарином может снижать клиренс последнего. При назначении препарата модафинил пациентам, принимающим варфарин, требуется контроль протромбинового времени в течение первых 2 месяцев совместного применения этих препаратов и при осуществлении коррекции дозы модафинила [6].

Необходимо уменьшать дозы препаратов, клиренс которых осуществляется с участием CYP2C9 при назначении совместно с приемом модафинила: диазепам, пропранолол, омепразол, циклоспорин, ингибиторы протеаз ВИЧ, буспирон, триазолам, мидазолам, статины [6].

При проведении общей анестезии пропофолом на фоне приема модафинила может наблюдаться резистентность к пропофолу. Изменения концентрации севофлурана для индукции или поддержания анестезии не требуется [39].

Оксibuтират натрия и модафинил при совместном применении усиливают эффект друг друга при лечении нарколепсии.

Противопоказания и меры предосторожности

Противопоказанием к приему препарата является аллергическая реакция и непереносимость любого из компонентов готовой лекарственной формы. Препарат противопоказан лицам с неконтролируемой артериальной гипертензией и аритмиями [6].

Препарат не рекомендован лицам, не достигшим 18 лет, ввиду неоправданного соотношения риск/польза.

Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 93 от 4 сентября 2013 г. модафинил включен в пункт 2 списка 2 особо опасных наркотических средств и психотропных веществ, разрешенных к контролируемому обороту [9].

В России с 18 мая 2012 года модафинил включен в «Список наркотических средств и психотропных веществ», оборот которых в Российской Федерации ограничен и подвергается контролю постановлением Правительства Российской Федерации № 491 от 18 мая 2012 года «О внесении изменений в некоторые акты Правительства Российской Федерации в связи с совершенствованием контроля за оборотом наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» [11].

Всемирным антидопинговым агентством при использовании в профессиональном спорте модафинил отнесен к стимуляторам, запрещенным в соревновательный период [75].

Применение модафинила не по назначению (off-label)

Модафинил изучают с целью фармакологического воздействия на внимание и умственную работоспособность у лиц, испытывающих недостаток физиологического сна в процессе



профессиональной деятельности. Препарат рассматривается как средство для преодоления усталости и альтернатива дневному сну в случае отсутствия возможности его реализовать. Также препарат рассматривается в качестве лекарственного средства для повышения выживаемости человека в условиях изменяющейся окружающей среды (жара, холод и т. д.), известного метеoadаптогеном [4, 7, 22, 62, 76, 81, 82].

Модафинил улучшает общий психический статус, внимание и познавательные способности при использовании у здоровых лиц [27].

Для повышения работоспособности военнослужащих наиболее известен опыт использования вещества амфетамин. Однако препарат вызывает зависимость, злоупотребление и много побочных эффектов [1].

Модафинил рассматривается в качестве средства, позволяющего добиваться сохранения или повышения психической работоспособности у военнослужащих. Препарат обладает многими характеристиками, которые делают его предпочтительнее амфетамина при использовании в качестве стимулирующего средства с целью выключения потребности во сне [8].

По способности поддерживать бодрствование в условиях искусственного лишения сна 200 мг модафинила по эффективности сопоставимы с кофеином в дозе 600 мг [81].

В дозе 400 мг/день у здоровых добровольцев прием модафинила увеличивал период бодрствования, усиливая региональный мозговой кровоток в областях головного мозга, ответственных за эмоциональные и исполнительные функции. Также препарат усиливает показатели внимания у пациентов и их обучаемость [19, 27].

Использование модафинила в военных интересах для противодействия недосыпанию и усталости у военнослужащих было опробовано во время вооруженного конфликта в Персидском заливе в 1991 году, военной операции в Ираке [7, 22].

Модафинил также применялся с целью сохранения производительности работы астронавтами во время длительных миссий на Международной космической станции. Он оказывал положительный эффект в борьбе с нарушениями ритмов «сон – бодрствование» и нарушениями сна в период нахождения на орбитальной станции [7, 76].

В военной авиации препарат используется с начала 2000-х годов с целью нивелирования усталости у пилотов истребителей при работе в условиях лишения сна до 40 часов. Отчетов о практике применения модафинила в силовых структурах за последние 10 лет в открытом доступе нет [8, 62, 64, 69, 73, 74].

В Республике Сингапур с 2011 года в дозе 200 мг препарат одобрен в качестве лекарства для борьбы с усталостью в боевых действиях. В Индии рассматривается как препарат для этих целей [62].

При лечении морской болезни у военнослужащих модафинил при назначении совместно со скополамином вызывал усиление эффекта скополамина и уменьшение количества побочных эффектов. Самостоятельно модафинил не оказывал лечебного эффекта у лиц, страдающих морской болезнью [71].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Модафинил является лекарственным средством, эффективным при лечении нарколепсии, чрезмерной сонливости, связанной с нарушениями сна и бодрствования, сонливости в дневное время, связанной с нарколепсией, болезнью Паркинсона, утомления, связанного с рассеянным склерозом, болезни Альцгеймера, приступа апноэ во сне, депрессии.

Препарат используют для лечения подавленности и усталости при депрессии, синдромов хронической усталости и дефицита внимания с гиперактивностью, сезонного аффективного расстройства, деперсонализационных расстройств, сонливости, вызванной некоторыми лекарственными препаратами, а также при сбое биоритмов вследствие смены часовых поясов. Применяют его при лечении кокаиновой зависимости, при чрезмерной дневной сонливости и усталости у пациентов с циррозом печени, при угнетении когнитивных способностей после проведенной химиотерапии, для снижения веса.

Модафинил при использовании в качестве стимулятора обладает рядом преимуществ, позволяющих разрешить его применение у представителей силового блока без риска развития зависимости, злоупотребления и эйфории. Кроме того, препарат оказывает минимальное воздействие на показатели гемодинамики.

Препарат используется для повышения умственной и физической работоспособности у лиц, испытывающих недостаток физиологического сна. Препарат может быть использован как в интересах гражданского здравоохранения, так и в военной медицине. Перспективно изучение параметров его применения у лиц, занимающихся экстремальными видами деятельности (прежде всего военнослужащих) в условиях депривации сна.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Amphetamine: a weapon of mass abuse in the United States* [Electronic resource]. Available at: <https://tjournal.ru/analysis/118546-amfetamin-oruzhie-massovogo-zloupotrebleniya-v-ssha> (accessed 01.09.2021).
2. Belenichev I. Modern nootropic drugs: classification, mechanism of action, prospects of application. *Zaporozhye Medical Journal*. 2010;12(5): 122–126.
3. Bon' E. Characteristics of mediators and modulators, their biological role in the functioning of the nervous system. *Reporter of Novgorod State University*. 2021;1:122.
4. Ganapol'skij V., Elistratov A., Aleksandrov P., SHabanov P., Mokeeva E., Mitin E., Kruglov V. Meteorological adaptogenic properties of nootropic drugs. *Reporter of Russian Military Medical Academy*. 2007;4(20):61–66.
5. Zaharov A., Hivinceva E., Poverennova I., Romanova T. Narcolepsy: modern ideas about pathophysiology and treatment methods. *Effective pharmacotherapy*. 2017;35:38–43.
6. *Instructions for the medical use of the drug Melafen* [Electronic resource]. Available at: https://www.rceth.by/NDfiles/instr/21_09_3185_s.pdf (accessed 10.01.2023).
7. *Modafinil* [Electronic resource]. Available at: <https://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%9C%D0%BE%D0%B4%D0%B0%D1%84%D0%B8%D0%BD%D0%B8%D0%BB> (accessed 01.09.2020).
8. Mohnachev S., Usmanova N., Vinnikova M. Therapy of psychostimulant dependence syndrome: a review of international studies. *Issues of narcology*. 2014;4:117–134.
9. *On Amendments and additions to the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus No. 26 dated May 28, 2003* [Electronic resource]: *Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus, September 4, 2013, No. 93*. ETALON. Legislation of the Republic of Belarus. National Center for Legal Information. The Republic of Belarus. Minsk, 2019.
10. Polyakov YU. Analytical characteristics and identification of modafinil and adrafinil in the objects of expertise. *Forensic examination in Belarus*. 2018;2(7):72–73.
11. *Resolution of the Government of the Russian Federation of May 18, 2012 N 491 "On Amendments to certain Acts of the Government of the Russian Federation in connection with the improvement of control over the turnover of narcotic drugs, psychotropic substances and their precursors"* [Electronic resource]. Available at: <https://base.garant.ru/70178742/> (accessed 10.01.2023).
12. Sivolap YU. Alcohol abuse and pharmacotherapy of alcoholism. *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. 2014;3:4–9. doi: 10.14412/2074-2711-2014-3-4-9.
13. YAkupov E., Artem'eva D., Troshina YU. Multimodality of the clinical effects of orexin. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov*. 2018;118(12):114–119. doi: 10.17116/jnevro2018118121114.
14. *Acetamide derivatives* [Electronic resource]: pat. US 4177290. Louis Lafon. Publ. date 04.12.1979. Available at: <https://www.freepatentsonline.com/4177290.pdf> (accessed 03.02.2020).
15. Adler C.H., Caviness J.N., Hentz J.G., Lind M., Tiede J. Randomized trial of modafinil for treating subjective daytime sleepiness in patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2003;18(3):287–293. doi: 10.1002/mds.10390.
16. Akaoka H., Roussel B., Lin J.S., Chauvet G., Jouvet M. Effect of modafinil and amphetamine on the rat catecholaminergic neuron activity. *Neurosci Lett*. 1991;123(1):20–2. doi: 10.1016/0304-3940(91)90148-m.
17. Anderson A.L., Reid M.S., Li S.H. Modafinil for the treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;104(1–2):133–139. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2009.04.015.
18. Baimel C., Bartlett S.E., Chiou L.C. Orexin/hypocretin role in reward: implications for opioid and other addictions. *Br J Pharmacol*. 2015;172(2):334–348. doi: 10.1111/bph.12639.
19. Battleday R.M., Brem A.K. Modafinil for cognitive neuroenhancement in healthy non-sleep-deprived subjects: A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(11):1865–1881. doi: 10.1016/j.euroneuro.2015.07.028.
20. Béracochéa D., Cagnard B., Célérier A., le Merrer J., Pérès M., Piérard C. First evidence of a delay-dependent working memory-enhancing effect of modafinil in mice. *Neuroreport*. 2001;12(2):375–8. doi: 10.1097/00001756-200102120-00038.
21. Billiard M., Broughton R. Modafinil: its discovery, the early European and North American experience in the treatment of narcolepsy and idiopathic hypersomnia, and its subsequent use in other medical conditions. *Sleep Med*. 2018;49:69–72. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.027.
22. Buguet A., Moroz D.E., Radomski M.W. Modafinil – medical considerations for use in sustained operations. *Aviat Space Environ Med*. 2003;74(6 Pt 1):659–663.
23. Caldwell J.A. Jr, Caldwell J.L., Smythe N.K. 3rd, Hall K.K. A double-blind, placebo-controlled investigation of the efficacy of modafinil for sustaining the alertness and performance of aviators: a helicopter simulator study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2000;150(3):272–282. doi: 10.1007/s002130000450.
24. Carstairs S.D., Urquhart A., Hoffman J., Clark R.F., Cantrell F.L. A retrospective review of suprathreshold modafinil exposures. *J Med Toxicol*. 2010;6(3):307–310. doi: 10.1007/s13181-010-0017-6.



25. Chemelli R.M., Willie J.T., Sinton C.M., Elmquist J.K., Scammell T., Lee C., Richardson J.A., Williams S.C., Xiong Y., Kisanuki Y., Fitch T.E., Nakazato M., Hammer R.E., Saper C.B., Yanagisawa M. Narcolepsy in orexin knockout mice: molecular genetics of sleep regulation. *Cell*. 1999;98(4):437–51. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81973-x.
26. Corp S.A., Gitlin M.J., Altschuler L.L. A review of the use of stimulants and stimulant alternatives in treating bipolar depression and major depressive disorder. *J.Clin.Psychiatry*. 2014;75(9):1010–8. doi: 10.4088/JCP.13r08851.
27. Cox J.M., Pappagallo M. Modafinil: a gift to portmanteau. *Am J Hosp Palliat Care*. 2001;18(6):408–410. doi: 10.1177/104990910101800611.
28. Czeisler C.A., Walsh J.K., Roth T. Modafinil for excessive sleepiness associated with shift-work sleep disorder [published correction appears in *N Engl J Med*. 2005 Sep 8;353(10):1078]. *N Engl J Med*. 2005;353(5):476–486. doi: 10.1056/NEJMoa041292.
29. Dackis C., O'Brien C. Glutamatergic agents for cocaine dependence. *Ann N Y Acad Sci*. 2003;1003:328–345. doi: 10.1196/annals.1300.021.
30. Dackis C.A., Kampman K.M., Lynch K.G., Pettinati H.M., O'Brien C.P. A double-blind, placebo-controlled trial of modafinil for cocaine dependence. *Neuropsychopharmacology*. 2005;30(1):205–211. doi: 10.1038/sj.npp.1300600.
31. Edgar D.M., Seidel W.F. Modafinil induces wakefulness without intensifying motor activity or subsequent rebound hyper-somnolence in the rat. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;283:757–769.
32. Engber T.M., Dennis S.A., Jones B.E., Miller M.S., Contreras P.C. Brain regional substrates for the actions of the novel wake-promoting agent modafinil in the rat: comparison with amphetamine. *Neuroscience*. 1998;87(4):905–911. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00015-3.
33. Erman M.K., Rosenberg R.; The U.S. Modafinil Shift Work Sleep Disorder Study Group. Modafinil for excessive sleepiness associated with chronic shift work sleep disorder: effects on patient functioning and health-related quality of life. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2007;9(3):188–194. doi: 10.4088/pcc.v09n0304.
34. Farhoudi M., Sadigh-Eteghad S., Andalib S., Vafae M.S., Ziaee M., Mahmoudi J. An analytical review on probable anti-parkinsonian effect of modafinil. *J Analyt Res Clin Med*. 2013;1(2):58–62. doi: <https://doi.org/10.5681/jarcm.2013.008>.
35. Ferraro L., Antonelli T., O'Connor W.T., Tanganelli S., Rambert F.A., Fuxe K. Modafinil: an antinarcotic drug with a different neurochemical profile to d-amphetamine and dopamine uptake blockers. *Biol Psychiatry*. 1997;42(12):1181–3. doi: 10.1016/s0006-3223(97)00353-3.
36. Florence, Geneviève & Riondet, Laurent & Serra, André & Etienne, Xavier & Huart, Bruno & Beers, Pascal & Bonneau, Dominique & Gomez-Merino, Danièle & Drogou, Catherine & Pradeau, Pascal. Psychostimulants and G tolerance in rhesus monkeys: Effects of oral modafinil and injected caffeine. *Aviation, space, and environmental medicine*. 2005;76:121–6.
37. Ghaffari N., Robertson P.A. Caution in Prescribing Modafinil and Armodafinil to Individuals Who Could Become Pregnant. *JAMA Intern Med*. 2021;181(2):277–278. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.4206.
38. Gin S. Malhi. Stimulants for depression: On the up and up? *Aust.N.Z.J.Psychiatry*. 2016;50(3):203–7. doi: 10.1177/0004867416634208.
39. Harwood T.N. Resistance to Propofol Induction in a Patient Taking Modafinil: A Case Report. *A A Case Rep*. 2017;9(11):322–323. doi: 10.1213/XAA.0000000000000606.
40. Hellriegel E.T., Arora S., Nelson M., Robertson P. Jr. Steady-state pharmacokinetics and tolerability of modafinil administered alone or in combination with dextroamphetamine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2002;42(4):450–60.
41. Hermant J.F., Rambert F.A., Duteil J. Awakening properties of modafinil: effect on nocturnal activity in monkeys (*Macaca mulatta*) after acute and repeated administration. *Psychopharmacology*. 1991;103:28–32. Available at: <https://doi.org/10.1007/BF02244069>.
42. Hossein Ghorbanzadeh, Parastoo Mohebbkhodaei, Mehran Nematizadeh, Nastaran Rahimi, Mahsa Rafeiean, Mehdi Ghasemi & Ahmad R. Dehpour. Analgesic and anti-inflammatory effects of modafinil in a mouse model of neuropathic pain: A role for nitric oxide and serotonergic pathways. *Neurological Research*. 2022;44(5):390–402. doi: 10.1080/01616412.2021.1992102.
43. Hoyt R.E., Lawson B.D., McGee H.A., Strompolis M.L., McClellan M.A. Modafinil as a potential motion sickness countermeasure. *Aviat Space Environ Med*. 2009;80(8):709–715. doi: 10.3357/asm.2477.2009.
44. Ishizuka T., Sakamoto Y., Sakurai T., Yamatodani A. Modafinil increases histamine release in the anterior hypothalamus of rats. *Neurosci Lett*. 2003;339(2):143–146. doi: 10.1016/s0304-3940(03)00006-5.
45. Jimenez-Moreno R., Farret-Ramos A.A., Valle-AYala A., Trujillo-Paredes N., Murillo-Rodriguez E. Molecular Insights of CREB and MAP-K Phosphorylation by Modafinil in Wake-Related Brain Areas. *Curr Mol Pharmacol*. 2018;11(2):140–148. doi: 10.2174/1874467209666161214152006.
46. Joo E.Y., Hong S.B., Kim H.J. The effect of modafinil on cortical excitability in patients with narcolepsy: a randomized, placebo-controlled, crossover study. *Sleep Med*. 2010;11(9):862–869. doi: 10.1016/j.sleep.2010.07.003.
47. Joos L., Goudriaan A.E., Schmaal L. Effect of modafinil on impulsivity and relapse in alcohol dependent patients: a randomized, placebo-controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(8):948–955. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.10.004.
48. Mahapatra Anjan K., Murthy Padala N., Patra Ruchita K., Pattnaik Satyanarayan, Solubility Enhancement of Modafinil by Complexation with β -cyclodextrin and Hydroxypropyl β -cyclodextrin: A Response Surface Modeling Approach. *Drug Delivery Letters*. 2013;3(3). Available at: <https://dx.doi.org/10.2174/22103031113039990005>
49. Kaiser P.R., Valko P.O., Werth E. Modafinil ameliorates excessive daytime sleepiness after traumatic brain injury. *Neurology*. 2010;75(20):1780–1785. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181fd62a2.
50. Kredlow M.A., Keshishian A., Oppenheimer S., Otto M.W. The Efficacy of Modafinil as a Cognitive Enhancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol*. 2019;39(5):455–461. doi: 10.1097/JCP.0000000000001085.
51. Launay, Jean-Claude & Besnard, Yves & Guinet, Angélique & Bessard, Germain & Raphel, Christian & Savourey, Gustave. Effects of modafinil on heat thermoregulatory responses in humans at rest. *Canadian journal of physiology and pharmacology*. 2002;80:796–803. doi: 10.1139/y02-092.
52. Lin L., Faraco J., Li R. The sleep disorder canine narcolepsy is caused by a mutation in the hypocretin (orexin) receptor 2 gene. *Cell*. 1999;98(3):365–376. doi: 10.1016/s0092-8674(00)81965-0.
53. Liu F., Zhang M., Chen T., Zhai L., Zhang Z., Xue J. Equilibrium and Vestibular Safety of Modafinil in Healthy Volunteers. *Aerosp Med Hum Perform*. 2022;93(6):487–492. doi: 10.3357/AMHP.6032.2022.
54. Lopes E., Pereira D., da Silva Behrens N.S. Cataplexy as a side effect of modafinil in a patient without narcolepsy. *Sleep Sci*. 2014;7(1):47–49. doi: 10.1016/j.sjslci.2014.07.015.
55. Martínez-Raga J., Knecht C., Cepeda S. Modafinil: a useful medication for cocaine addiction? Review of the evidence from neuropharmacological, experimental and clinical studies. *Curr Drug Abuse Rev*. 2008;1(2):213–221. doi: 10.2174/1874473710801020213.
56. Martins R.C., Andersen M.L., Shih M.C., Tufik S. Effects of cocaine, methamphetamine and modafinil challenge on sleep rebound after paradoxical sleep deprivation in rats. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(1):68–77. doi: 10.1590/s0100-879x2008000100011.
57. Minzenberg M.J., Carter C.S. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1477–502. doi: 10.1038/sj.npp.1301534.

58. Moldofsky H, Broughton R.J., Hill J.D. A randomized trial of the long-term, continued efficacy and safety of modafinil in narcolepsy. *Sleep Med.* 2000;1(2):109–116. doi: 10.1016/s1389-9457(99)00014-3.
59. Morgan P.T., Pace-Schott E., Pittman B., Stickgold R., Malison R.T. Normalizing effects of modafinil on sleep in chronic cocaine users. *Am J Psychiatry.* 2010;167(3):331–340. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09050613.
60. NDA 20-717 PROVIGIL® (modafinil) Tablets. FDA Approved Labeling dated August 17, 2007. Available at: https://s3-us-west-2.amazonaws.com/drugbank/fda_labels/DB00745.pdf?1265922_806 (accessed 01.03.2020).
61. Ondo W.G., Fayle R., Atassi F., Jankovic J. Modafinil for daytime somnolence in Parkinson's disease: double blind, placebo controlled parallel trial. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005;76:1636–1639. doi: 10.1136/jnnp.2005.065870.
62. Ooi T., Wong S.H., See B. Modafinil as a Stimulant for Military Aviators. *Aerosp Med Hum Perform.* 2019;90(5):480–483. doi: 10.3357/AMHP.5298.2019.
63. Ornell F., Valvassori S.S., Steckert A.V., Deroza P.F., Resende W.R., Varela R.B., Quevedo J. Modafinil effects on behavior and oxidative damage parameters in brain of wistar rats. *Behav Neural.* 2014;2014:917246. doi: 10.1155/2014/917246. Epub 2014 Nov 6.
64. Pilot pill project. Available at: <http://www.punemirror.in/article/2/201102162011021606331644587714a65/Pilot-pill-project.html> (accessed 10.05.2023).
65. Poot-Ake A., Mijangos-Moreno S., Manjarrez-Martín D. Intrahypothalamic Administration of Modafinil Increases Expression of MAP-Kinase in Hypothalamus and Pons in Rats. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2015;14(4):463–467. doi: 10.2174/1871527314666150429113609.
66. Provigil® (modafinil) tablets [package insert]. Frazer (PA): Cephalon, Inc.; 2015. Available at: <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=5053c113-69df-4ade-a186-02bc054c23d1> (accessed Nov. 2018).
67. Robertson P. Jr, Hellriegel E.T. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil. *Clin Pharmacokinet.* 2003;42(2):123–37. doi: 10.2165/00003088-200342020-00002.
68. Scammell T.E., Estabrooke I.V., McCarthy M.T., Chemelli R.M., Yanagisawa M., Miller M.S., Saper C.B. Hypothalamic arousal regions are activated during modafinil-induced wakefulness. *J Neurosci.* 2000;20(22):8620–8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-22-08620.2000.
69. Schallhorn C.S. Vigilance Aid Use and Aircraft Carrier Landing Performance in Pilots of Tactical Aircraft. *Aerosp Med Hum Perform.* 2020;91(6):518–524. doi: 10.3357/AMHP.5532.2020.
70. Schwartz T.L., Azhar N., Cole K. An open-label study of adjunctive modafinil in patients with sedation related to serotonergic antidepressant therapy. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(9):1223–1227. doi: 10.4088/jcp.v65n0910.
71. Simon P., Hémet C., Ramassamy C., Costentin J. Non-amphetaminic mechanism of stimulant locomotor effect of modafinil in mice. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5(4):509–14. doi: 10.1016/0924-977x(95)00041-m.
72. Swanson J.M., Greenhill L.L., Lopez F.A. Modafinil film-coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study followed by abrupt discontinuation. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(1):137–147. doi: 10.4088/jcp.v67n0120.
73. The Effects of Modafinil on Aviator Performance During 40 Hours of Continuous Wakefulness. Available at: <http://stinet.dtic.mil/cgi-bin/GetTRDoc?AD=ADA365558&Location=U2&doc=GetTRDoc.pdf> (accessed 19.09.2023).
74. The efficacy of Modafinil for sustaining alertness and simulator flight performance in F-117 pilots during 37 hours of continuous wakefulness. Available at: <https://web.archive.org/web/20090920032425/http://www.hep.af.mil/HEPF/Publications/TR/2004-0003.pdf> (accessed 23.01.2023).
75. The World Anti-Doping Code. WADA (17 March 2004). Available at: <http://www.webcitation.org/6AtynG3bc> (accessed 10.02.2021).
76. Thirk R., Kuipers A., Mukai C., Williams D. The space-flight environment: the International Space Station and beyond. *CMAJ.* 2009;180(12):1216–1220. doi: 10.1503/cmaj.081125.
77. Touret M., Sallanon-Moulin M., Jouvett M. Awakening properties of modafinil without paradoxical sleep rebound: comparative study with amphetamine in the rat. *Neurosci Lett.* 1995;189(1):43–46. doi: 10.1016/0304-3940(95)11448-6.
78. Vajdi-Hokmabad R., Ziaee M., Sadigh-Eteghad S., Sandoghchian Shotorbani S., Mahmoudi J. Modafinil Improves Catalepsy in a Rat 6-Hydroxydopamine Model of Parkinson's Disease; Possible Involvement of Dopaminergic Neurotransmission. *Adv Pharm Bull.* 2017;7(3):359–365. doi: 10.15171/apb.2017.043.
79. Van Vliet S.A., Vanwersch R.A., Jongasma M.J., van der Gugten J., Olivier B., Philippens I.H. Neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model: behavioral and neurochemical aspects. *Behav Pharmacol.* 2006;17(5–6):453–462. doi: 10.1097/00008877-200609000-00011.
80. Van Vlieta S.A.M., Blezer E.L.A., Jongasma M.J., Vanwersch R.A.P., Olivier B., Philippens I.H.C.H.M. Exploring the neuroprotective effects of modafinil in a marmoset Parkinson model with immunohistochemistry, magnetic resonance imaging and spectroscopy. *Brain Research.* 2008;1189:219–228. doi: 10.1016/j.brainres.2007.10.05.
81. Wesensten N.J., Belenky G., Kautz M.A., Thorne D.R., Reichardt R.M., Balkin T.J. Maintaining alertness and performance during sleep deprivation: modafinil versus caffeine. *Psychopharmacology (Berl).* 2002;159(3):238–247. doi: 10.1007/s002130100916.
82. Wesensten N.J. Effects of modafinil on cognitive performance and alertness during sleep deprivation. *Curr Pharm Des.* 2006;12(20):2457–2471. doi: 10.2174/13816120677698819.
83. Wong Y.N., King S.P., Laughton W.B., McCormick G.C., Grebow P.E. Single-dose pharmacokinetics of modafinil and methylphenidate given alone or in combination in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol.* 1998;38(3):276–82. doi: 10.1002/j.1552-4604.1998.tb04425.x.
84. Xu P., Li H.D., Zhang B.K., Xiao Y.W., Yuan H.Y., Zhu Y.G. Pharmacokinetics and tolerability of modafinil tablets in Chinese subjects. *J Clin Pharm Ther.* 2008;33(4):429–437. Available at: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.00934.x>
85. Zifko U.A., Rupp M., Schwarz S., Zipko H.T., Maida E.M. Modafinil in treatment of fatigue in multiple sclerosis. Results of an open-label study. *J Neurol.* 2002;249(8):983–987. doi: 10.1007/s00415-002-0765-6 (75)