

А. С. Попов

ИССЛЕДОВАНИЕ ВЛИЯНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА МОДАФИНИЛ НА НЕЙРОДИНАМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ПРОСТОЙ ЗРИТЕЛЬНО-МОТОРНОЙ РЕАКЦИИ В УСЛОВИЯХ ДЕПРИВАЦИИ СНА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В статье представлены данные изучения влияния лекарственного средства модафинил на нейродинамические показатели работоспособности, определенных по методике Т. Д. Лоскутовой, у лиц, пребывающих в условиях депривации сна.

Показано отрицательное влияние пребывания в условиях депривации сна на показатели уровня реакции и функциональных возможностей.

Получены данные о сохранении на прежнем уровне показателей скорости реакции, функционального уровня системы и уровня реакции после приема препарата модафинил в дозе 200 мг вечером накануне бессонной ночи.

Прием препарата модафинил не вызывал каких-либо нежелательных реакций.

Ключевые слова: модафинил, нейродинамические показатели, работоспособность, депривация сна.

A. S. Popov

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF THE DRUG MODAFINIL ON THE NEURODYNAMIC PARAMETERS OF A SIMPLE VISUAL-MOTOR REACTION IN CONDITIONS OF SLEEP DEPRIVATION

The article presents data from a study of the effect of the drug modafinil on neurodynamic performance indicators, determined by the method of T. D. Loskutova, in persons under conditions of sleep deprivation.

The negative impact of being in conditions of sleep deprivation on indicators of the level of reaction and functionality was shown.

Data were obtained on the preservation of the indicators of the reaction rate, the functional level of the system and the level of reaction at the same level after taking the drug modafinil at a dose of 200 mg in the evening on the eve of a sleepless night.

Taking the drug modafinil did not cause any adverse reactions.

Key words: modafinil, neurodynamic parameters, performance, sleep deprivation.

Модафинил – лекарственное средство для лечения нарколепсии. Модафинил также был описан как средство, которое может быть использовано при лечении болезни Паркинсона. В литературе имеются сведения о применении модафинила при лечении гиперсомнии и абстрактного апноэ во сне [1, 2].

В настоящее время в Республике Беларусь зарегистрирован лекарственный пре-

парат «Модафен» капсулы 100 мг, производства: ГНУ «Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси» (регистрационное удостоверение № 21/09/3185 дата регистрации – 30.09.2021, срок действия – 30.09.2026) [3].

Рекомендуемый режим приема препарата: однократно утром в дозе 200 мг. Имеются данные, согласно которым рекомендовано двукратное применение

по 200 мг как более эффективное. Однократный прием модафинила в дозе 400 мг не приводит к существенному повышению его эффективности по сравнению с дозировкой в 200 мг. Во всех случаях суточная дозировка не должна превышать 400 мг [7].

Актуальным является исследование влияния препарата на показатели работоспособности при приеме накануне бессонной ночи.

Материалы и методы

Проведение исследования было организовано на базе медицинского пункта УО «Белорусская государственная академия авиации» и кафедры клинической фармакологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» с участием 54 здоровых добровольцев мужского пола в возрасте от 18 до 34 лет, средний возраст составил 21,3 года.

Критерии включения добровольцев в исследование: возраст от 18 до 55 лет; верифицированное состояние «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструментальных методов обследования; масса тела $\pm 30\%$ от нормальных значений индекса массы тела; уровень артериального давления крови не выше 140 мм ртутного столба (далее – рт. ст.), не ниже 110 мм рт. ст. для систолического и не выше 90 мм рт. ст. и не ниже 70 мм рт. ст. для диастолического; число сердечных сокращений 60–85 ударов в 1 минуту; нормальное положение электрической оси сердца на ЭКГ, синусовый

ритм; информированное согласие подчиняться требованиям протокола по режиму питания и приему лекарственного средства.

Исследование проводилось по схеме проспективного, открытого, однокрупного, несравнительного исследования оценки эффективности лекарственного средства модафинил для коррекции психофизиологической работоспособности в условиях депривации сна. Дизайн исследования представлен в таблица 1.

Лекарственные средства назначались испытуемым однократно вечером по 2 капсулы препарата «Модафен» или 2 капсулы плацебо. Продолжительность испытания для каждого субъекта исследования составляла 3 дня.

При первом визите доброволец подписывал «Информированное согласие» в двух экземплярах. После чего выполнялось предварительное обследование: получение демографических данных, сбор анамнеза, первичную оценку приемлемости добровольцев для испытаний. Клиническое обследование включало анализ общего состояния добровольца, определение частоты пульса, температуры тела, систолического и диастолического артериального давления в положении сидя.

Если доброволец отвечал критериям включения, то он включался в группу для проведения испытания.

Проводилось психофизиологическое тестирование – выполнение теста простой зрительно-моторной реакции (далее – ПЗМР).

Таблица 1. Дизайн исследования

Наименование действия	Визит (осмотр) – день			
	Скрининг	1 день	2 день	3 день
Получение информированного согласия добровольца	X			
Демографические данные, анамнез	X			
Критерии включения/невключения	X			
Критерии исключения/прекращения		X	X	
Рандомизация	X			
Измерение артериального давления и пульса	X	X	X	X
Выполнение психофизиологических тестов		X	X	
Приема препарата либо плацебо		X		

Далее доброволец самостоятельно в присутствии врача исследователя вынимал вслепую из барабана бирку с написанной на ней буквой группы участия. Значение вытянутой бирки добровольцу не сообщалось. Вытянувшие бирку с буквой «А» включались в первую группу испытуемых принимавших плацебо, а вытянувшие бирку с буквой «В» во вторую группу принимавших препарат модафинил.

Во время второго визита (вечером в интервале между 17:00 и 19:00 часами в 1-й день) добровольцы получали соответствующее средство: 1-я группа добровольцев – плацебо; 2-я группа добровольцев – модафинил 200 мг внутрь. Под контролем врача-исследователя добровольцы проглатывали соответствующие капсулы однократно внутрь в положении сидя с 150 ± 2 мл питьевой воды. О получении и приеме ставили подпись в индивидуальной регистрационной карте добровольца. Им запрещалось спать после приема препарата и до следующего визита к врачу-исследователю.

При третьем визите (утром следующего дня) проводилось психофизиологического тестирования и физикальный осмотр.

Во время четвертого визита (третий день) выполнялся физикальный осмотр и оценка безопасности приема препарата.

Во время участия в исследовании добровольцы были обеспечены 3-х разовым питанием (в рамках диеты Б), исключая кофеин-содержащие напитки и продукты (кофе, какао, шоколад), фруктовые соки.

Оценка безопасности применения лекарственного средства проводилась при каждом визите добровольца и его физикальном осмотре.

Для диагностики нейродинамических показателей работоспособности использовалась методика ПЗМР. Диагностику проводили на сертифицированном оборудовании ООО «Нейрософт» – компьютерном комплексе «НС-Психотест». Обследуемому последовательно предъявлялось 70 сигналов световых сигналов красного цвета. При по-

явлении сигнала обследуемый должен был как можно быстрее нажать на кнопку, стараясь при этом не допускать ошибок (ошибками считаются преждевременное нажатие кнопки и пропуск сигнала). Обследуемый держит зрительно-моторный джойстик ведущей рукой, поместив большой палец на кнопку, находящуюся на поверхности джойстика [2, 5].

Для анализа свойств и состояний ЦНС использовали скорость сенсомоторной реакции (СР) и критерии Т. Д. Лоскутовой: функциональный уровень системы (ФУС), устойчивость реакции (УР), уровень функциональных возможностей (УФВ) [4–6].

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения SPSS-15.

Результаты и обсуждение

Сформированные в результате случайного лототрона (рандомизации) группы проверили на однородность по возрастному составу. Возрастные характеристики групп представлены на рисунке 1.

Средний возраст испытуемых в первой группе составил 21,5 лет, во второй группе – 21,2 года. Сопоставимость групп по возрасту проверялась с использованием *U*-критерия Манна-Уитни (непараметрический критерий для 2-х независимых выборок). В результате расчетов значение асимптотической значимости (*p*) равно 0,568. Таким образом, при уровне значимости 0,05 гипотеза о различии возраста добровольцев в группах 1 и 2 не подтверждается. Группы однородны по возрасту.

Также проведена проверка сопоставимости групп по основным параметрам нейродинамических показателей.

Полученные результаты и итоги расчетов представлены в таблице 2 по следующим параметрам СР, ФУС, УР и УФВ.

Сравнение групп по показателям работоспособности с использованием *U*-критерия Манна-Уитни при уровне значимости 0,05 не подтвердило гипотез о различиях

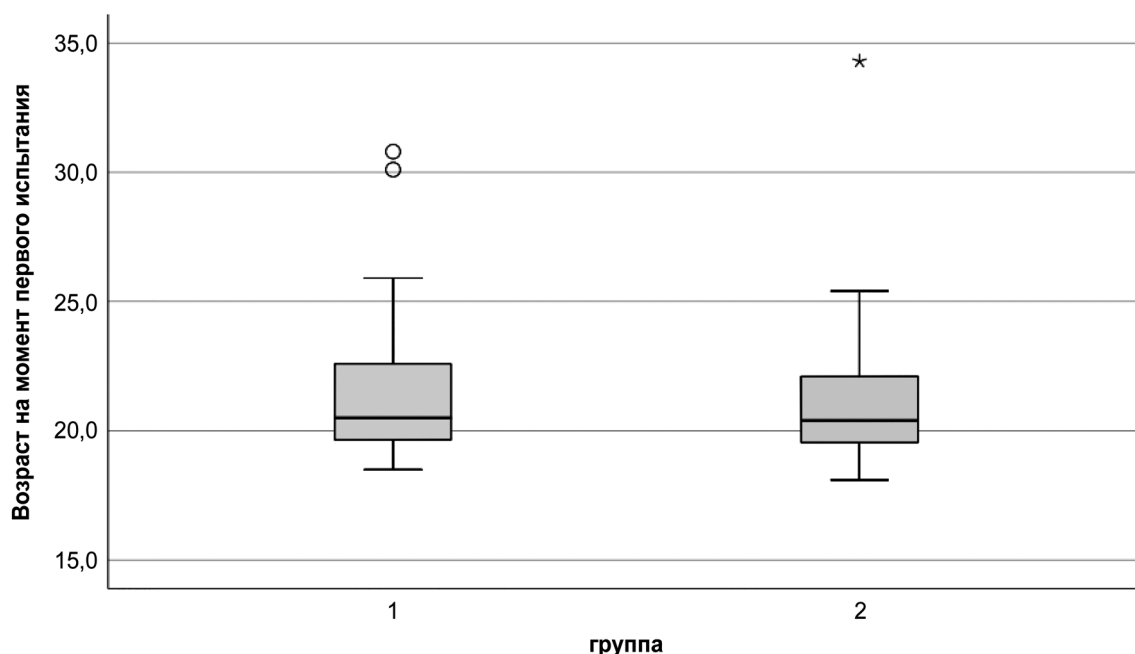


Рисунок 1. Характеристика групп испытуемых по возрасту

Таблица 2. Значения нейродинамических показателей при измерении после полноценного отдыха (P₂₅ / Me / P₇₅)

	1-я группа (плацебо)	2-я группа (модафинил)
	N = 27	N = 27
ФУС	4,21 / 4,55 / 4,76	4,37 / 4,59 / 4,76
УР	1,65 / 1,96 / 2,29	1,76 / 2,06 / 2,33
УФВ	3,24 / 3,64 / 3,91	3,54 / 3,68 / 3,97
СР	202 / 219 / 230	197 / 213 / 220

в группах 1 и 2 ни по одному из анализируемых показателей. Значения критерия и асимптотическая значимость (p) представлены в таблице 3. В условиях полноценного сна обе группы сопоставимы по данным нейродинамических показателей.

Оценка наличия «сдвига» (а при его наличии направленность сдвига) нейродинамических показателей после пребывания испытуемых в условиях депривации сна проводилась с использованием непараметрический T-критерий знаковых рангов Вилкоксона.

Таблица 3. Значения теста Манна-Уитни при сравнении параметров работоспособности 1-й и 2-й групп на фоне полноценного сна

	Оценка по скорости реакции (СР)	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
U Манна-Уитни	277,5	302,0	330,0	310,5
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,132	0,280	0,551	0,350

Оценка нейродинамических показателей в первой группе показала увеличение значения скорости реакции, что говорит об ухудшении функционального состояния нервной системы, и уменьшение средних значений по остальным нейродинамическим показателям (таблица 4).

Таблица 4. Средние значения нейродинамических показателей в группе добровольцев принимавших плацебо в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2)

Оцениваемый показатель	Замер 1	Замер 2
Скорость реакции, мс	218,0	221,7
ФУС	4,502	4,390
УР	1,983	1,768
УФВ	3,616	3,376

При этом статистически значимые ухудшения показателей наблюдались в значениях УР и УФВ. Значения Z T-критерия Вилкоксона и асимптотическая значимость (p)

Таблица 5. Значения T-критерия Вилкоксона в 1-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна

Параметр	Оценка по скорости реакции	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
Z	-0,517	-1,622	-2,078	-2,222
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,605	0,105	0,038	0,026

по каждому показателю представлены в таблице 5.

Показатели значений нейродинамических параметров в условиях полноценного

сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2) в группе добровольцев, принимавших плацебо (первая группа) представлены на рисунках 2, 3.

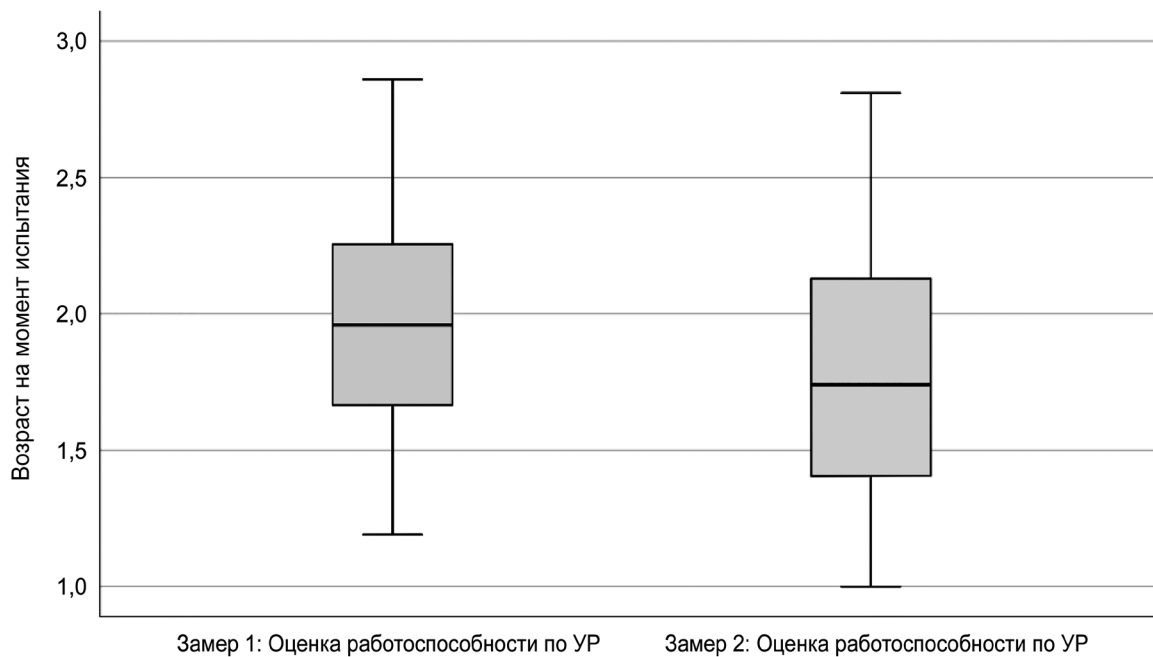


Рисунок 2. Показатели УР в 1-й группе

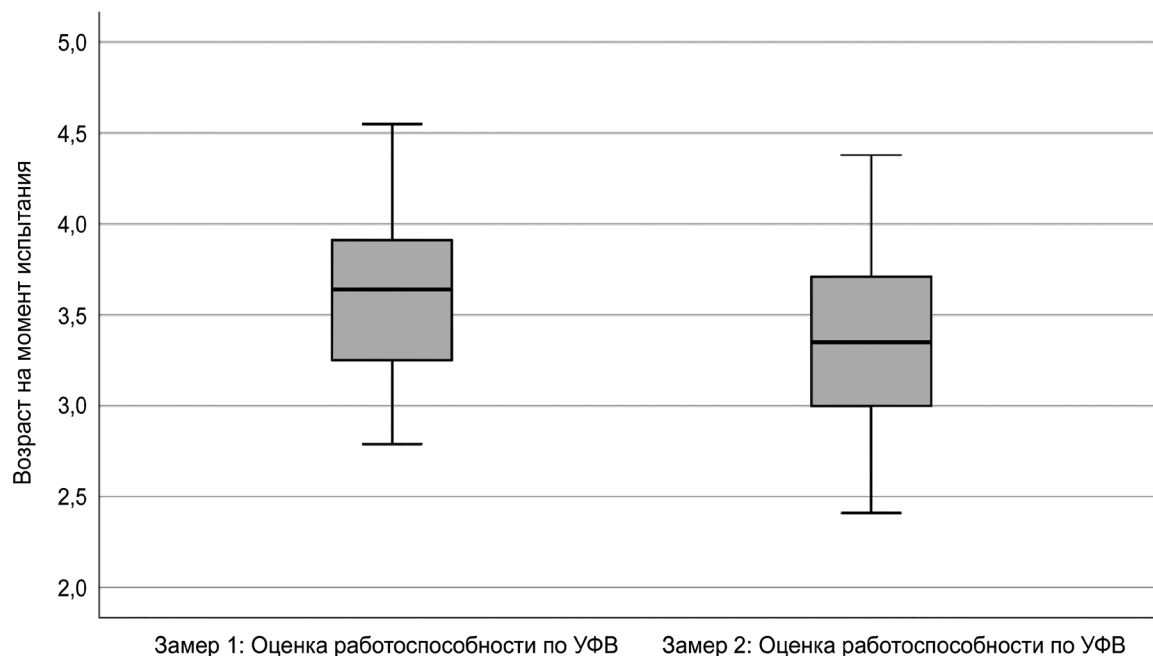


Рисунок 3. Показатели УФВ в 1-й группе

При оценке сдвига нейродинамических показателей во второй группе (прием препарата модафинила) отмечается некоторое снижение скорости реакции (СР), а по остальным показателям (ФУС, УР и УФВ) фиксируется незначительное улучшение. Показатели нейродинамических параметров в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2) во второй группе представлены в таблице 6.

Таблица 6. Значения средних значений нейродинамических показателей в группе добровольцев принимавших модафинил в условиях полноценного сна (замер 1) и после пребывания в условиях депривации сна (замер 2)

Оцениваемый показатель	Замер 1	Замер 2
Скорость реакции, мс	210,8	213,9
ФУС	4,620	4,674
УР	2,070	2,116
УФВ	3,728	3,777

Зарегистрированные сдвиги ни по одному из нейродинамических показателей не имеет статистически значимого уровня при уровне значимости 0,05. Значения Z T-критерия Вилкоксона и асимптотическая значимость (p) по каждому показателю представлены в таблице 7.

Таблица 7. Значения T-теста Вилкоксона во 2-й группе при сравнении нейродинамических показателей на фоне полноценного сна и после пребывания в условиях депривации сна

Параметр	Оценка по скорости реакции	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
Z	-1,158	-0,841	-0,505	-0,420
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,247	0,400	0,614	0,674

Таблица 9. Значения теста Манна-Уитни U при сравнении нейродинамических показателей в 1-й и 2-й группах на фоне пребывания в условиях депривации сна

Параметр	Оценка по скорости реакции	Оценка по ФУС	Оценка по УР	Оценка по УФВ
U Манна-Уитни	276,500	212,500	220,500	211,000
Асимп. знач. (двухсторонняя)	0,128	0,009	0,013	0,008

Как видно из представленных данных в группе добровольцев, принимавших плацебо, произошло ухудшение нейродинамических показаний, в то время как в группе добровольцев, принимавших модафинил существенных изменений этих показателей не наблюдалось. Пребывание в условиях депривации сна при условии приема накануне препарата модафинил позволило нивелировать негативное влияние бессонной ночи на нейродинамические показатели.

Для оценки степени влияния препарата на показатели работоспособности в условиях депривации сна произведена оценка различий между группами. Средние значения нейродинамических показателей обеих групп после пребывания в условиях депривации сна представлены в таблице 8.

Таблица 8. Средние значения нейродинамических показателей при измерении после пребывания в условиях депривации сна

Параметр	1-я группа (плацебо)	2-я группа (модафинил)
ФУС	4,390	4,674
УР	1,768	2,116
УФВ	3,376	3,777
СР	221,7	213,9

Статистический анализ показал, что в группе добровольцев принимавших модафинил после пребывания в условиях депривации сна нейродинамические параметры работоспособности ФУС, УР и УФВ статистически выше по сравнению с группой добровольцев принимавших плацебо (см. таблицу 9).

Выводы

Пребывание в условиях депривации сна приводит к ухудшению нейродинамических показателей уровень реакции и уровень функциональных возможностей ($\alpha = 0,05$).

Прием препарата модафинил в дозе 200 мг вечером (между 19.00 и 20.00 часами) позволяет сохранить уровни нейродинамических показателей СР (скорость реакции), ФУС (функциональный уровень системы), УР (уровень реакции), УФВ (уровень функциональных возможностей) на прежнем уровне ($\alpha = 0,05$).

При сравнении показателей работоспособности групп принимавших модафинил и плацебо значения показателей ФУС (функциональный уровень системы), УР (уровень реакции), УФВ (уровень функциональных возможностей) выше в группе принимавших модафинил ($\alpha < 0,05$).

За время проведения исследования не было зарегистрировано каких-либо нежелательных реакций.

Выявленные эффекты позволяют рекомендовать прием препарата модафинил здоровым людям с целью поддержания работоспособности в условиях депривации сна.

Литература

1. Högl, B., Saletu M., Brandauer E. et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial // *Sleep*. – 2002. – Vol. 25. – P. 62–66.

2. McClellan, K. J., Spencer C. M. Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy // *CNS Drugs*. – 1998. – № 9(4). – P. 311–24. – doi: 10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.

3. Реестры УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Дата доступа: 10.01.2023.

4. Щербаклова, А. Э., Попова М. А., Чистова В. В. Функциональное состояние центральной нервной системы и физиологические реакции на стресс у педагогов с признаками эмоционального выгорания (на примере преподавателей педагогического ВУЗа) // *Журнал медико-биологических исследований*. – 2020. – № 4. – URL: [https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-](https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo-vygoraniya)

[nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo](https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo) (дата обращения: 14.06.2023).

5. Лоскутова, Т. Д. Время реакции как психофизиологический метод оценки функционального состояния ЦНС // *Нейрофизиологические исследования в экспертизе трудоспособности* / под ред. А. М. Зимкиной, В. И. Климовой-Черкасовой. – Л.: Медицина, 1978. – С. 165–194.

6. Блинов, Н. Г. Практикум по психофизиологической диагностике / Н. Г. Блинов, Л. Н. Игишева, Ю. А. Литвинова, А. И. Федоров // учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. – М.: ВЛАДОС, 2000. – 128 с.

7. Robertson, P. Jr., Hellriegel E. T. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil // *Clin Pharmacokinet*. – 2003. – Vol. 42 (2). – P. 123–37.

References

1. Högl, B., Saletu M., Brandauer E. et al. Modafinil for the treatment of daytime sleepiness in Parkinson's disease: a doubleblind, randomized, crossover, placebo-controlled polygraphic trial // *Sleep*. – 2002. – Vol. 25. – P. 62–66.

2. McClellan, K. J., Spencer C. M. Modafinil: A Review of its Pharmacology and Clinical Efficacy in the Management of Narcolepsy // *CNS Drugs*. – 1998. – № 9(4). – P. 311–24. – doi: 10.2165/00023210-199809040-00006. PMID: 27521015.

3. Reestry UP «Centr ekspertiz i ispytaniy v zdravooxranenii» [Electronic resource]. – Access of mode: <https://www.rceth.by/Refbank>. – Access of date: 10.01.2023.

4. Shcherbakova, A. E., Popova M. A., Chistova V. V. Funkcional'noe sostoyanie central'noj nervnoj sistemy i fiziologicheskie reakcii na stress u pedagogov s priznakami emocional'nogo vygoraniya (na primere prepodavatelej pedagogicheskogo VUZa) // *Zhurnal medikobiologicheskikh issledovaniy*. – 2020. – № 4. – URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/funktsionalnoe-sostoyanie-tsentralnoy-nervnoy-sistemy-i-fiziologicheskie-reaktsii-na-stress-u-pedagogov-s-priznakami-emotsionalnogo> (data obrashcheniya: 14.06.2023).

5. Loskutova, T. D. Vremya reakcii kak psihofiziologicheskij metod ocenki funkcional'nogo sostoyaniya CNS // *Nejrofiziologicheskie issledovaniya v ekspertize trudospobnosti* / pod red. A. M. Zimkinoy i V. I. Klimovoj-Cherkasovoj. – L.: Medicina, 1978. – S. 165–194.

6. Blinov, N. G. Praktikum po psihofiziologicheskoy diagnostike / N. G. Blinov, L. N. Igisheva, Yu. A. Litvinova, A. I. Fedorov // *Ucheb. posobie dlya stud. vyssh. ucheb. zavedenij*. – М.: VLADOS, 2000. – 128 s.

7. Robertson, P. Jr., Hellriegel E. T. Clinical pharmacokinetic profile of modafinil // *Clin Pharmacokinet*. – 2003. – Vol. 42 (2). – P. 123–37.

Поступила 02.08.2023 г.