



Порівняльна оцінка протитривожної ефективності і переносимості фабомотизолу та фенібуту у пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією

О.О. Хаустова, Д.О. Асонов

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна

Вступ

У сучасних дослідженнях висвітлено тісний зв'язок між тривожними розладами та соматичними захворюваннями. Численні дослідження свідчать, що клінічні ознаки соматичних захворювань можуть демонструвати схожість із соматичними симптомами тривоги, що зумовлює ускладнення діагностики та маскування вже наявних в особи тривожних розладів [1]. Недіагностована і, відповідно, непролікована тривога може призводити до погіршення перебігу соматичних захворювань та загальної якості життя пацієнтів [2]. Враховуючи величезний внесок тривожних проявів у тягар хвороби, важливо оптимізувати їх профілактику та лікування.

Соматоформні розлади — один із найбільш поширених типів соматопсихічних розладів, серед яких особливо виділяється соматоформна вегетативна дисфункція (F45.3 за МКХ-10), що маніфестує вегетативними порушеннями, емоційними, когнітивними та поведінковими проблемами [3, 4]. Емоційні прояви соматоформної вегетативної дисфункції звертають на себе увагу вираженістю тривожних проявів [5]. Ця тривога провокується зосередженістю симптомів на життєво важливих органах та фізичному дискомфорті, що не пояснюється органічною патологією [6].

Разом з тим, попри високу поширеність тривожних проявів у пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією, наразі наявна недостатня кількість досліджень нових препаратів для лікування тривоги [7]. Звичні практики фармакотерапії тривоги включають застосування лікарських засобів із груп бензодіазепінів, селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), антиконвульсантів, трициклічних антидепресантів, бупіпропіону, антигістамінних засобів та нейролептиків [8].

Проте кожна з цих груп пов'язана із ризиками розвитку побічних ефектів. Зокрема, анксиолітики, що активують бензодіазепінові рецептори, характеризуються швидкою протитривожною дією. Однак варто відзначити, що їх застосування пов'язане з високим ризиком розвитку соматичних побічних ефектів, можливістю виникнення синдрому звикання та навіть синдрому відміни [9]. Тому, з огляду на ці обмеження, застосування вказаної підгрупи анксиолітиків рекомендують на обмежений термін, що в деяких випадках може бути недостатньо для досягнення ефективного контролю над тривожним станом, проте на практиці прийом бензодіазепінів часто є довготривалим та пов'язаним із розвитком побічних ефектів [10].

У контексті небензодіазепінових анксиолітиків важливо зазначити, що більшість із них характеризуються менш вираженою протитривожною дією. При цьому високі дози цих препаратів усе одно можуть призводити до зростання ризику

небажаних ефектів та збільшення вираженості седативного ефекту. Так, для прийому СІЗЗС характерні підвищені ризики сексуальної дисфункції, апатії та подовження інтервалу Q–T [8, 11]. Антиконвульсанти можуть провокувати запаморочення, збільшення маси тіла, периферичний набряк та зміни зору [8]. Прийом бупіпропіону може бути пов'язаний з такими побічними ефектами, як запаморочення та нудота, а трициклічні антидепресанти зумовлюють вищий ризик виникнення тахікардії та проблем із серцевим ритмом [12]. Враховуючи те, що при соматоформній вегетативній дисфункції в пацієнтів вже наявні скарги на соматичні порушення, які не мають органічної патології, виникнення соматичних побічних ефектів при прийомі звичайних анксиолітиків може спровокувати збільшення вираженості соматичних симптомів і, відповідно, парадоксальне погіршення, а не покращення тривожного стану.

Таким чином, ряд авторів вважають, що сучасні ліки для лікування тривоги при соматоформній вегетативній дисфункції є неоптимальними з точки зору ефективності та переносимості, що підкреслює потребу у вдосконаленні медикаментозного лікування [13]. Окрім того, 15–40% пацієнтів з тривогою не відчувають ефекту від сучасних методів фармакотерапії та психотерапії, відтак виникає необхідність у дослідженні нових методів лікування тривоги [7].

Отже, в контексті проведення медикаментозної терапії з приводу тривоги при соматоформній вегетативній дисфункції, виникає суттєвий інтерес до вивчення нових представників анксиолітиків.

Вивчення та застосування нових анксиолітиків при соматоформній вегетативній дисфункції відкриває можливості підкріплення протитривожної дії без необхідності застосування високих доз та ризику підвищення седативних ефектів [14]. Одним із перспективних препаратів цієї групи може виступати фабомотизол. Варто відзначити, що, попри широке застосування фабомотизолу, досі необхідні додаткові дослідження, щоб ретельно вивчити його ефективність та безпеку [15].

Однак спроможність фабомотизолу стабілізувати рецептори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)/бензодіазепінові рецептори відкриває перспективу для подолання обмежень, пов'язаних зі звичними методами лікування тривожних розладів. З метою подальшого дослідження ефективності та безпеки нових методів лікування тривожних розладів перспективним може бути проведення порівняльного аналізу двох анксиолітичних препаратів: фабомотизолу та фенібуту. Зокрема, оскільки ці засоби належать до різних класів та мають різні механізми дії, дослідження їх впливу на пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією може надати важливі узагальнені дані.

З одного боку, фабомотизол відзначається здатністю відновлювати структуру та функціональну активність комплексу ГАМК/бензодіазепінових рецепторів. Ця особливість може виявитися досить перспективною для контролю симптомів тривоги в контексті соматоформної вегетативної дисфункції, оскільки дисбаланс ГАМК може відігравати важливу роль у розвитку такого стану. З іншого боку, фенібут також виявляє анксиолітичну активність, але за іншим механізмом. Його здатність стимулювати ГАМК- β -рецептори може впливати на зменшення вираженості тривожних симптомів та вегетативної реакції у пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією [16].

Однак разом з ефективністю необхідно враховувати й можливі побічні ефекти обох препаратів. Зокрема, зважаючи на їхню різну фармакологічну дію, важливо з'ясувати, які саме побічні реакції можуть виникати при застосуванні фабомотизолу та фенібуту та як це може вплинути на загальний стан пацієнтів.

Отже, порівнюючи обидва препарати щодо їх ефективності та впливу на тривогу при соматоформній вегетативній дисфункції, можна отримати важливу інформацію, яка сприятиме вдосконаленню клінічної практики та вибору оптимального методу лікування для цієї конкретної групи пацієнтів.

Мета дослідження: порівняти ефективність та побічні ефекти протитривожної терапії фабомотизолом та фенібутом у пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією.

Об'єкт і методи дослідження

Популяція

Загалом залучено 120 пацієнтів, яким встановлено діагноз «Соматоформна вегетативна дисфункція» відповідно до МКХ-10 [4].

Критерії включення пацієнтів у дослідження такі: вік ≥ 18 років; наявність діагностованої соматоформної вегетативної дисфункції на момент проведення скринінгової оцінки; відсутність у медичній історії даних про істотне структурне чи функціональне порушення органів та систем органів протягом 3 міс до моменту діагностування соматоформної вегетативної дисфункції; згода пацієнта на невключення в схему лікування всіх передбачених дослідженням препаратів для лікування тривожних розладів, за винятком «препаратів екстреної допомоги»; письмова інформована згода на участь у дослідженні.

Критерії невключення: встановлена, підозрювана або запланована на момент проведення скринінгової оцінки вагітність; період годування грудьми; заплановане на момент проведення скринінгової оцінки хірургічне втручання; тяжка або повна інвалідизація; застосування седативних засобів, транквілізаторів, антидепресантів протягом 30 днів перед проведенням скринінгової оцінки.

Рандомізація та поділ на групи

Після проходження скринінгової оцінки та психодіагностичного обстеження учасники були поділені на 2 групи методом простої рандомізації із використанням веб-застосунку-рандомізатора. Учасники, рандомізовані в основну групу, отримували фабомотизол (Бафазол® IC) по 1 таблетці (10 мг) 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тиж. Усі учасники, рандомізовані в групу порівняння, приймали фенібут (зареєстрований в Україні) по 1 таблетці (250 мг) 3 рази на добу після прийому їжі протягом 4 тиж.

Дизайн

Оцінювання пацієнтів проводили до рандомізації в 0-й день (T_0), на 7-й день (T_2), 14-й день (T_3), 30-й день (T_4) та через 2 тиж після закінчення лікування — 45-й день (T_5).

Дослідження мало бути перерване у разі виникнення виражених побічних ефектів у більшості (>50%) пацієнтів у перші дні або години. Для кожного конкретного пацієнта умовами припинення участі в дослідженні були індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату, виникнення у пацієнта в ході дослідження тяжких та/або несподіваних побічних явищ, значне погіршення загального стану в період дослідження, відмова пацієнта від участі в дослідженні.

Психодіагностична оцінка

За допомогою психодіагностичних шкал та опитувальників оцінено тривожні, депресивні, соматичні симптоми, ознаки дистресу та якість життя досліджуваних.

Застосовані наступні шкали:

- *шкала тривоги Гамільтона (HAM-A)*. HAM-A є важливим інструментом у клінічній практиці та наукових дослідженнях для об'єктивної оцінки рівня тривожності у пацієнтів. Розроблена у 1959 р. Максом Гамільтоном, вона використовується для клінічної оцінки та моніторингу різних розладів тривожності [17]. HAM-A побудована на основі обширного аналізу клінічних даних і є напівструктурованим інтерв'ю, під час якого лікар проводить докладну оцінку психопатологічних проявів тривожності. Ця шкала відзначається валідністю та клінічною значущістю, підтвердженими подальшими дослідженнями [18]. HAM-A є золотим стандартом у клінічних наукових дослідженнях завдяки своїй здатності надійно визначати ступінь тривоги в різних клінічних ситуаціях. Шкала не передбачає самооцінки пацієнта та потребує експертної оцінки лікаря. Оцінювання займає близько 20–30 хв. HAM-A складається з 14 пунктів, кожен з яких оцінюється за шкалою Лайкерта від 0 до 4 балів, де 0 означає відсутність симптому, 4 — надзвичайну вираженість. Шкала охоплює широкий спектр психічних та соматичних симптомів тривоги, включаючи напруженість, тривожність, смуток та фізичний дискомфорт. Загальна сума балів варіює від 0 до 56, вона використовується для оцінки загальної вираженості тривоги: від відсутності тривоги до тяжкого її ступеня;
- *4-вимірний опитувальник симптомів (4DSQ)*. 4DSQ є надзвичайно корисним інструментом у клінічній практиці та наукових дослідженнях для оцінки дистресу, депресії, тривоги та соматизації у пацієнтів. Розроблений у 1994 р., цей опитувальник має на меті сприяти розрізненню синдромів, пов'язаних зі стресом (таких як нервовий зрив і вигорання), та психічними проблемами, зокрема депресією та тривожністю. Структура 4DSQ передбачає 50 пунктів, що оцінюють стан пацієнта за останні 7 днів. Варіанти відповідей сформульовані як «Ні», «Іноді», «Регулярно», «Часто», «Дуже часто або постійно», і їм призначаються бали згідно зі шкалою 0–2. Значення балів відповідають рівню вираженості симптомів: 0 означає «Ні», 1 — «Іноді», 2 — для інших варіантів відповідей. Опитувальник включає 4 основні шкали для оцінки різних аспектів психічного стану пацієнта: дистресу, депресії, тривожності та соматизації. Шкала дистресу має 16 пунктів, шкала депресії — 6, шкала тривожності — 12, а шкала соматизації — 16. Загальна сума балів для кожної з цих шкал визначає рівень вираженості відповідних симптомів. Діапазон загальної суми балів для кожної шкали — від 0 до певного максимального значення (32; 12; 24 та 32 відповідно).



Важливим аспектом опитувальника є те, що пацієнт заповнює його власноруч, відповідаючи на запитання про відчуття та симптоми. Це дозволяє отримати інформацію від пацієнта на особистому рівні. При обробці результатів опитування сумуються бали за кожною зі шкал, і це дозволяє спеціалістам отримати об'єктивну і кількісну оцінку ступеня вираженості різних симптомів [19];

- **шкала оцінки рівня якості життя (CQLS).** Самоопитувальник містить 10 запитань щодо задоволеності різними аспектами життя, кожне з яких слід оцінити за 11-бальною шкалою від 0 (зовсім не задоволений) до 10 (надзвичайно задоволений) [20]. Надалі кількість балів за кожним твердженням підсумовується та обчислюється загальний бал від 0 до 100. Шкала має 5 ступенів задоволеності якістю життя: вкрай низький (0–56 балів), низький (57–66 балів), середній (67–75 балів), високий (76–82 бали), дуже високий (83–100 балів). У попередніх дослідженнях CQLS показала внутрішню узгодженість ($\alpha=0,905$), надійність ($r=0,923$), конвергентну та дискримінантну валідність [20].

Оцінка переносимості та побічних ефектів

Оцінювання переносимості препарату здійснювалося на основі суб'єктивних відчуттів, про які пацієнт повідомляв лікарю, а також об'єктивних даних, які були зібрані протягом дослідження. Під час оцінки враховувалися результати клінічного обстеження, а також аналіз частоти виникнення та характер побічних реакцій.

Оцінку переносимості препарату проводили відповідно до такої шкали:

- хороша переносимість — побічні реакції не відзначалися або виявляли поодинокі легкі побічні реакції, які не впливали на працездатність та звичайний характер життєдіяльності пацієнта;
- задовільна переносимість — у деяких випадках відмічали незначні побічні реакції, які пацієнт легко переносив, і вони не створювали йому серйозних труднощів, не потребували відміни призначеного препарату;
- незадовільна переносимість — в окремих випадках виявлені небажані побічні реакції, які суттєво погіршували стан пацієнта та потребували відміни препарату або проведення додаткових медичних заходів.

Дотримання етичних принципів

Усі учасники дослідження надали письмову інформовану згоду після повного роз'яснення процедур дослідження, потенційної користі та можливих ризиків і побічних ефектів лікування. Дослідження проведено відповідно до принципів Гельсінської декларації. Учасники мали право відмовитися від участі в дослідженні на будь-якому етапі без пояснення причин відмови.

Аналіз даних та статистична обробка результатів

Для оцінки нормальності розподілу використано критерій Шапіро — Уїлка. Описова статистика представлена середнім значенням та стандартним відхиленням для даних із нормальним розподілом, медіаною із 1-мі 3-м квантилями для даних із розподілом, відмінним від нормального. Для оцінки різниці між групами на кожній із часових точок був використаний t-тест Стюдента у випадку нормального розподілу показника в обох групах, U-тест Манна — Уїтні у випадку, якщо хоча б в одній з груп розподіл відрізнявся від нормального. Для порівняння між групами співвідношення якісних ознак використано критерій χ^2 Пірсона. Для порівняння ефекту терапії протягом часу використано лінійну регресію

зі змішаними ефектами, де час представлений як лінійна змінна зі значеннями від 1 до 5, а група — як бінарне значення, де 0 — контрольна, а 1 — основна група. Методом оцінки параметрів була обмежена максимальна правдоподібність (REML). Показник $p<0,05$ визначено як статистично значущий. Аналіз даних відбувався в середовищі мови програмування R, візуалізація даних — у мові програмування Python із бібліотеками matplotlib, seaborn.

Результати

Соціально-демографічні показники, узагальнені результати скринінгових шкал та клінічних показників до рандомізації (T_0) представлені в **табл. 1**.

Таким чином, групи статистично значущо не відрізнялися за соціально-демографічними показниками, скринінговими результатами та клінічними показниками до рандомізації, тобто були однорідними.

Результати повторного обстеження на 7-й день з моменту рандомізації та поділу на групи представлені у **табл. 2**.

Виявили значущу різницю між основною та контрольною групами за рівнем тривоги та дистресу. Загалом кращі результати показала група, що приймала фенібут, — через 1 тиждень від початку лікування її показники були кращими. Не відмічено статистично значущої різниці між групами за рівнем соматизації та депресії та показниками якості життя. Отже, протягом 1-го тижня більш вираженим був ефект фенібуту.

Проте протягом наступного тижня різниця між групами за показниками зменшилася (**табл. 3**).

Різниця в тривозі за шкалою HAM-A залишилася статистично значущою, як і різниця в рівні дистресу. Проте за шкалою тривоги 4DSQ групи перестали статистично значущо відрізнятися. Не виявлено статистично значущої різниці і за шкалою якості життя CQLS, і за шкалами соматизації та депресії 4DSQ. Таким чином, на момент 14-го дня (T_2) групи майже не відрізнялися між собою за клінічними показниками.

Протягом наступних 2 тижнів вищу ефективність у зменшенні вираженості тривоги, симптомів соматизації та в покращанні якості життя зафіксовано у групі фабомотизолу. На 30-й день залучення в дослідження (T_3) у пацієнтів основної групи, які приймали фабомотизол, відмічено статистично значущо нижчий рівень тривоги, соматизації та статистично значущо вищий рівень якості життя, в той час як у контрольній групі, що приймала фенібут, — статистично значущо нижчі рівні депресії та дистресу (**табл. 4**).

На 45-й день дослідження показники рівня тривоги та соматизації відрізнялися ще більш значущо, в той час як різниця у рівні дистресу залишилася приблизно такою самою, а різниця між групами за рівнем депресії та якості життя зменшилася. Основна група, що приймала фабомотизол, демонструвала статистично значущо менші прояви тривоги та соматизації, окрім того, статистично значущо кращі показники якості життя. У контрольній групі, в якій приймали фенібут, виявлено статистично кращі показники дистресу, ніж в основній групі (**табл. 5**).

Результати множинної лінійної регресії показали значущий ефект часу у зменшенні вираженості тривоги ($B=-3,53$; $p<0,001$), що свідчить про те, що в обох групах відбувалося зменшення вираженості тривожної симптоматики, що дозволяє припускати наявність анксиолітичного ефекту як фабомотизолу, так і фенібуту. Разом з тим основна група дослідження (що приймала фабомотизол) мала перевагу над контрольною групою протягом усього періоду дослідження ($B=-1,33$; $p<0,001$), що може свідчити про кращий ефект фабомотизолу в довготривалій перспективі. Також значущий ефект часу від-

Таблиця 1 Соціально-демографічні, скринінгові та клінічні показники до рандомізації (T₀)

Характеристика	Уся вибірка	Основна група	Контрольна група	t/χ²/ W	p
Соціально-демографічна характеристика					
Вік, років	47,45±14,54	46,11±12,89	48,63±15,87	0,946	0,346
Стать					
Чоловіча, n (%)	44 (36,67)	22 (39,3)	22 (34,4)	0,311	0,578
Жіноча, n (%)	76 (63,33)	34 (60,7)	42 (65,6)		
Сімейний стан					
Неодружені, n (%)	98 (81,7)	47 (83,9)	51 (79,7)	0,359	0,549
Одружені, n (%)	22 (18,3)	9 (16,1)	13 (20,3)		
Освіта					
Вища, n (%)	112 (93)	51 (91,1)	61 (95,3)	0,864	0,353
Середня, n (%)	8 (7)	5 (8,9)	3 (4,7)		
Скринінгові показники					
Шкала самооцінки тривоги	17,21±6,07	17,5 (13,75–21,25)	17 (11,75–20,25)	1704	0,645
HADS-D	7 (5–10)	7 (5–10)	7 (4,75–9,25)	1703	0,637
HADS-A	15 (12–17,25)	15 (13–18)	15 (12–17)	1707,5	0,657
Клінічні показники до рандомізації					
HAM-A	22,075±7,39	22,11±7,36	22,05±7,47	–0,044	0,965
4DSQ	51,86±19,11	52,50±18,68	51,31±19,61	–0,338	0,736
Шкала соматизації	16,55±5,10	16,73±4,98	16,39±5,24	–0,364	0,716
Шкала дистресу	18,30±6,37	18,36±6,08	18,25±6,66	–0,091	0,927
Шкала тривоги	12 (7,75–16)	12,32±6,61	11,91±6,42	–0,348	0,728
Шкала депресії	5 (2,75–7)	5 (4–7,25)	5 (2–7,25)	1704,5	0,645
CQLS	50,167±17,09	49,29±17,23	50,94±17,06	0,527	0,599

мічено і для якості життя (B=5,97; p<0,001), де група фобоміотизолу також мала перевагу над групою контролю протягом усього періоду дослідження (B=2,95; p<0,001). Загальний показник 4DSQ також виявляв значущий ефект часу щодо зменшення (B=–4,93), що дозволяє припускати про загальом позитивний ефект прийому як фобоміотизолу, так і фенібуту. Разом

з тим не виявлено статистично значущої різниці між основною групою та групою дослідження в динаміці показників протягом періоду дослідження (B=–0,380; p=0,399). Подібними були і результати за субшкалами 4DSQ. Так, ефект часу був значущим для субшкали соматизації (B=–1,055; p<0,001), субшкали дистресу (B=–1,635; p<0,001), субшкали тривоги (B=–1,759; p<0,001) та субшкали депресії (B=–0,489; p<0,001),

Таблиця 2 Клінічні показники основної та контрольної груп на 7-й день (T₁)

Характеристика	Основна група	Контрольна група	t/W	p
HAM-A	17,14±6,68	10,92±7,99	–4,641	<0,001
4DSQ	44,59±18,08	37,50±8,26	–2,698	0,009
Шкала соматизації	13,64±5,75	14,3±6,81	0,765	0,446
Шкала дистресу	17,23±7,37	11,73±6,42	–4,367	<0,001
Шкала тривоги	7,5 (5–11)	6 (4–8)	1261	0,005
Шкала депресії	5,55±2,96	5,03±2,59	–1,03	0,304
CQLS	67 (55,75–77,5)	72 (64–81)	2140,7	0,067

Таблиця 3 Клінічні показники на 14-й день (T₂)

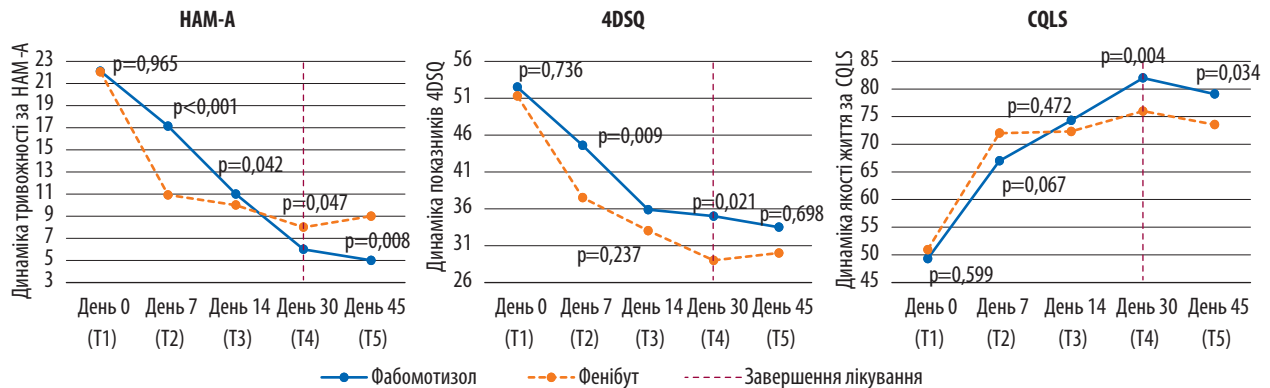
Характеристика	Основна група	Контрольна група	t/W	p
HAM-A	11 (8,75–16,25)	10 (4–14)	1406,5	0,042
4DSQ	35,88±15,79	33,03±8,90	–1,192	0,237
Шкала соматизації	12,04±5,92	13,14±6,86	0,938	0,350
Шкала дистресу	14,59±6,75	10,33±6,85	–3,428	<0,001
Шкала тривоги	6,125±3,19	5,75±2,85	–0,681	0,498
Шкала депресії	4 (2–6)	3 (2–4)	1511,5	0,137
CQLS	74,32±16,80	72,31±13,64	–0,722	0,472

Таблиця 4 Клінічні показники на 30-й день (T₄)

Характеристика	Основна група	Контрольна група	t/W	p
HAM-A	6 (4–9)	8 (4–14)	2062,5	0,047
4DSQ	35 (24,25–45)	29 (27–33,5)	1278,5	0,021
Шкала соматизації	11,5 (8–14)	14 (10–17)	2123,5	0,021
Шкала дистресу	15,33±7,41	8,90±5,33	–5,30	<0,001
Шкала тривоги	3,76±1,96	5,13±2,30	3,426	<0,001
Шкала депресії	4 (3–6)	2 (2–3)	902	<0,001
CQLS	82 (71–90,75)	76 (62–82)	1167,5	0,004

Таблиця 5 Клінічні показники на 45-й день (T₅)

Характеристика	Основна група	Контрольна група	t/W	p
HAM-A	5 (3–8,25)	9 (6–12)	1809	0,008
4DSQ	33,5 (22–41,25)	30 (28–34)	1330,5	0,698
Шкала соматизації	10 (7–12)	15 (10–18)	2048,5	<0,001
Шкала дистресу	15,60±5,73	8,66±4,76	–6,824	<0,001
Шкала тривоги	3 (1,75–5)	6 (3,25–8)	2047	<0,001
Шкала депресії	3 (2–5)	3 (2–4)	1185	0,185
CQLS	79,08±14,40	73,55±14,40	–2,153	0,034

Рисунок 1 Динаміка показників HAM-A, 4DSQ, CQLS протягом 45 діб

що дозволяє припускати покращення цих показників в обох групах протягом дослідження. Основна група, яка приймала фабомотизол, загалом продемонструвала кращу динаміку проявів соматизації ($B=-1,139$; $p<0,001$) та тривоги ($B=-0,856$; $p<0,001$), тоді як контрольна група, що приймала фенібут, показала дещо кращу динаміку зменшення вираженості симптомів дистресу ($B=1,360$; $p<0,001$) та депресії ($B=0,247$; $p<0,001$).

Однак слід враховувати, що результати лінійної регресії передбачають лінійне зростання або спадання залежної змінної під впливом незалежних змінних, тому слід ставитися до них обережно. Окрім того, подальша візуалізація динаміки показників дозволила нам виявити певні нелінійні тренди.

Динаміка показників HAM-A, 4DSQ та CQLS мала певні особливості.

Так, за динамікою HAM-A протягом 1-го тижня виявили більший ефект фенібуту у зниженні рівня тривоги, проте вже після 1-го тижня ефект від цього препарату залишався приблизно на тому самому рівні аж до 45-го дня, лише незначно знижуючи рівень тривоги. У той самий час ефект фабомотизолу, хоч і був нижчим на початку, поступово зростає, зрівнявшись з ефектом фенібуту на 14-й день (T_3), досяг свого піку на 30-й день (T_4) і надалі протягом 2 тиж спостереження (T_5) додатково підвищився.

Якщо брати загальний бал 4DSQ (сума балів за субшкалами соматизації, тривоги, депресії, дистресу), то контрольна група, в якій приймали фенібут, показувала кращі результати протягом 30 днів із найкращою динамікою протягом 1-го тижня, після чого ефект поступово почав знижуватися. В основній групі, що приймала фабомотизол, відмічено не таке значне, проте більш стале та поступове зниження загального показника 4DSQ протягом усього часу дослідження, зрівнявшись із контрольною групою на 45-й день дослідження.

Динаміка якості життя (за шкалою CQLS) протягом дослідження була подібною до динаміки тривоги за шкалою HAM-A. Протягом 1-го тижня відзначали кращий ефект від фенібуту (контрольна група), який у подальшому залишався приблизно на тому самому рівні до 45-го дня включно. Динаміка ефекту від фабомотизолу (основна група) була більш сталою, досягши свого піку на 30-й день (коли виявили статистично значущу різницю з групою, що приймала фенібут) та в подальшому ефект дещо знизився, залишаючись значущо вищим за показник групи контролю, яка приймала фенібут.

Візуалізація динаміки показників за трьома клінічними шкалами представлено на [рис. 1](#).

Певну відмінність виявлено й у динаміці показників за субшкалами 4DSQ. Так, в основній групі, що приймала фабомотизол, вираженість симптомів соматизації поступово зменшувалася протягом усього періоду дослідження, тоді як у контрольній групі, що приймала фенібут, цей показник зни-

жувався протягом перших 2 тиж, в подальшому ж вираженість симптомів дещо збільшилася, залишаючись приблизно на одному рівні. Статистично значущо кращий ефект у групі, що приймала фабомотизол, отримано на 30-й день (T_4), він значно покращився на 45-й день (T_5).

Протилежна ситуація відмічена із показниками дистресу. В основній групі вираженість дистресу зменшувалася протягом 2 тиж, в подальшому ж виявлено зниження ефекту і його фіксація приблизно на одному рівні. У контрольній групі відзначали поступове зменшення вираженості дистресу протягом усього періоду дослідження.

Динаміка показників субшкали тривоги 4DSQ була аналогічною динаміці показників HAM-A — в основній групі (фабомотизол) відмічено поступове зменшення вираженості симптомів протягом 30 днів (T_4), коли досягнуто статистично значущо кращого ефекту, надалі протягом 15 днів (T_5) ефект ще підвищився, тоді як у контрольній групі, яка приймала фенібут, відмічено різке зменшення вираженості симптомів протягом 1-го тижня, в подальшому ж ефект зафіксувався (спочатку трохи підвищився, потім знизився на 45-й день (T_5), повернувшись на рівень 1-го тижня (T_2)).

Показники депресії в обох групах поступово знижувалися протягом перших 2 тиж із незначною перевагою групи контролю, що приймала фенібут, і надалі зафіксувалися в обох групах.

Візуалізацію динаміки показників за 4 субшкалами 4DSQ представлено на [рис. 2](#).

Побічні ефекти

У групі дослідження виявлено один випадок алергічних реакцій після початку прийому фабомотизолу (1,56%; $\chi^2=0,882$; $p=0,348$), а в групі дослідження прийом фенібуту був пов'язаний із виникненням головного болю в одного досліджуваного (1,78%; $\chi^2=1,152$; $p=0,283$). Отже, цих окремих випадків недостатньо, щоб свідчити про системність побічних ефектів чи різницю між препаратами в частоті виникнення того чи іншого ефекту. Можна обережно зробити висновок, що переносимість обох препаратів була хорошою.

Обговорення

Ряд досліджень продемонстрував, що близько $1/3$ всіх фізичних симптомів не може бути пояснено, і ці симптоми є тягарем для систем охорони здоров'я через надмірне використання ресурсів та зниження якості життя пацієнтів [21]. Обмежене розуміння соматоформних розладів може призводити до надмірної діагностики та поліфармакотерапії [22]. В основі соматоформної вегетативної дисфункції часто лежить хронічна тривога, яка може провокувати появу соматичних

симптомів [23]. І хоча соматоформні розлади є дуже поширеними та такими, що виснажують систему охорони здоров'я, досі немає широко розповсюдженого, доказового та визнаного методу фармакотерапії тривоги при соматоформній вегетативній дисфункції. Ряд авторів, що проводили аналіз нових методів фармакотерапії тривоги, стверджують, що з 2014 р. небагато зусиль докладено для створення та оцінки нових методів фармакотерапії [7].

У цій статті презентовано оцінку ефективності двох препаратів з ансіолітичною дією — фабомотизолу та фенібуту. Отримані результати дозволяють стверджувати, що обидва препарати виявили ефективність у зниженні тривоги, соматичних проявів та покращанні якості життя, але досягли цього ефекту дещо різними шляхами — фенібут викликав дещо швидший, але короткий (на 2 тиж) протитривожний ефект, тоді як фабомотизол продемонстрував дещо повільніше, але значущо більш виражене зниження рівня тривоги та її соматичних проявів, а також покращання якості життя, ніж фенібут.

Представлені в літературі дані (хоча й нечисленні) узгоджуються з тим, що виявлено в цьому дослідженні.

Так, фабомотизол виявив свою ефективність у зменшенні вираженості тривоги в пацієнток з фіброміомою матки на фоні гормонотерапії [24].

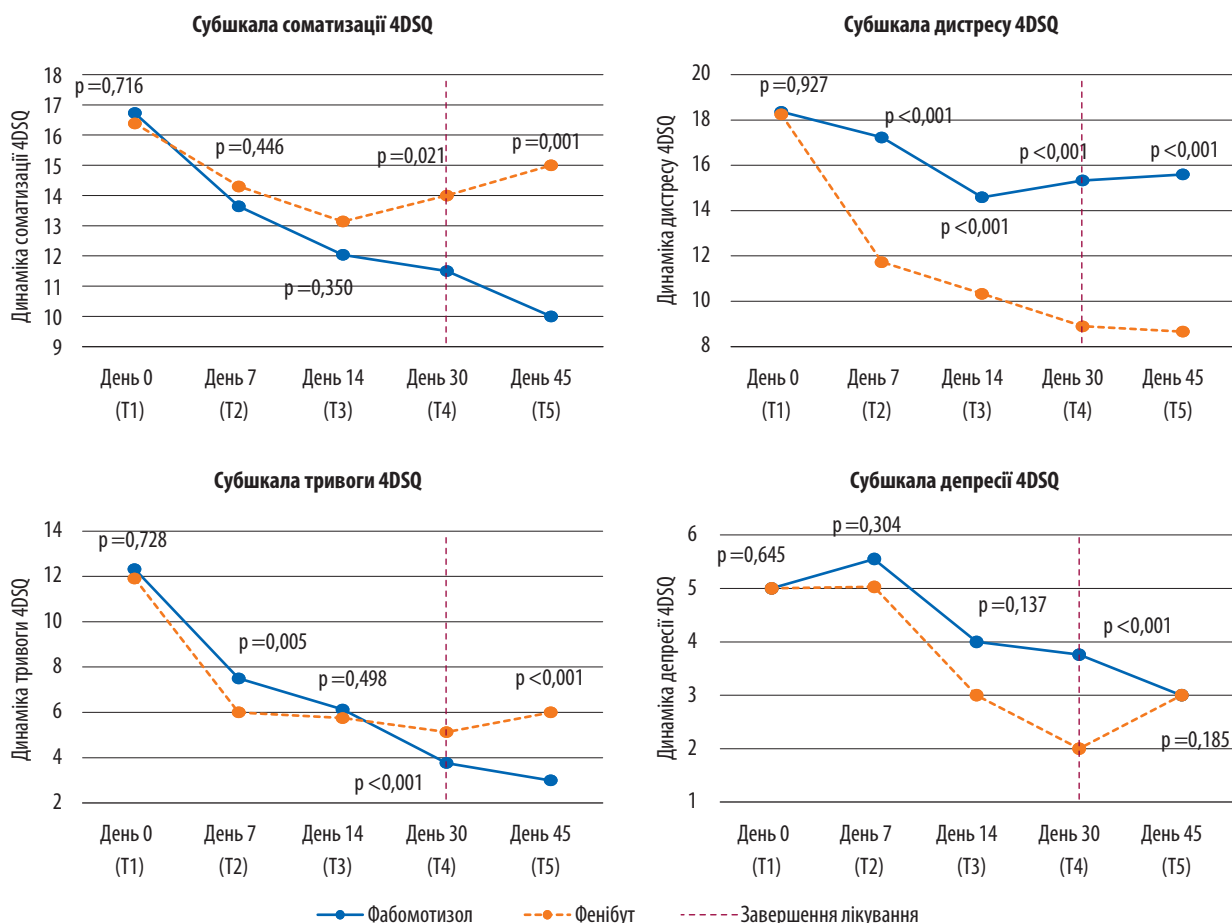
Разом з тим це дослідження додає нову інформацію про особливості динаміки фабомотизолу та фенібуту та відмінності у їх ефективності щодо зменшення вираженості тривоги при соматоформній вегетативній дисфункції. Обидва препарати продемонстрували ефективність у зменшенні вираженості тривожно-депресивних симптомів, дистресу, со-

матизації та покращанні якості життя. Проте зафіксовано відмінності в динаміці. Так, виявлено, що фенібут трохи швидше виявляв ефективність у зменшенні вираженості тривоги та покращанні якості життя в перші 14 днів прийому, проте надалі його ефект залишався сталим до 45-го дня дослідження. З іншого боку, фабомотизол зумовлював більш плавне підвищення ефекту та його поступове наростання протягом 30 днів, що в довгостроковій перспективі викликало вищу порівняно з фенібуту ефективність у зниженні тривоги та покращанні якості життя. Окрім того, фенібут показав себе як більш ефективний препарат у зменшенні вираженості дистресу, а фабомотизол — для ознак соматизації.

Таким чином, обидва препарати виявили ефективність у зменшенні вираженості симптомів соматоформної вегетативної дисфункції, проте зафіксовано відмінності у їх динаміці: фенібут викликає дещо більш швидке настання ефекту в перші 2 тиж прийому та подальше підтримання цього ефекту на середньому рівні, що свідчить про обмежені можливості замісної ГАМК-терапії, тоді як фабомотизол демонструє поступовий розвиток ефекту, який підвищується протягом усього курсу прийому, перевершуючи фенібут. Більш того, що цікаво, зменшення вираженості тривоги та її соматичних проявів відмічено також протягом 2 тиж після закінчення прийому фабомотизолу, тоді як у групі фенібуту ці показники знижувалися після відміни лікування.

Таким чином, краща довгострокова протитривожна ефективність фабомотизолу свідчить про перевагу механізму відновлення ГАМК-рецепції перед замісною ГАМК-терапією, коли мова йде про лікування хронічної тривоги.

Рисунок 2 Динаміка показників за субшкалами 4DSQ



Сильні сторони

Сильною стороною цього дослідження є можливість з'ясувати, який метод є більш ефективним та підходящим для пацієнтів на основі їх індивідуальних потреб та реакцій на терапію. Наявність у дослідженні рандомізації дозволяє припускати відсутність або мінімальний вплив потенційних кофакторів на результати терапії. 5 часових точок, в яких відбувалася оцінка клінічних показників, дозволяють сформувати певне уявлення про особливості динаміки лікування обома препаратами. Використання шкал соматизованих проявів дало змогу отримати інформацію не лише про соматичні, а й психічні прояви тривоги та краще оцінити вплив препаратів на соматоформну вегетативну дисфункцію.

Обмеження

Це дослідження має певні обмеження в генералізації результатів. Інші можливі терапевтичні стратегії, які не були враховані в дослідженні, — когнітивно-поведінкова терапія та прийом антидепресантів. Відтак це дослідження дозволяє порівняти ефективність препаратів між собою, проте додаткові дослідження є необхідними для порівняння ефекту з іншими методами терапії. Окрім того, в дослідженні брала участь невелика кількість осіб молодого віку та осіб виключно із середньою освітою, тому інтерпретація результатів для цих категорій населення має здійснюватися з обережністю.

Інші фактори, які не зафіксовані під час проведення дослідження, могли впливати на результати порівняння рандомізації. До таких факторів належать можливі супутні захворювання, спосіб життя, тривалість розладу та інші. Врахування таких факторів у майбутніх дослідженнях дозволить отримати додаткові дані щодо особливостей застосування обох препаратів у різних когортах пацієнтів.

Окрім того, оцінка ефективності терапії проводилася протягом 45 днів. Відтак прогнозування довгострокової ефективності обох препаратів та різниці в динаміці має відбуватися з обережністю. Для оцінки довгострокової ефективності терапії може бути корисним провести дослідження із подовженим лікуванням та/або моніторингом стану пацієнтів після завершення дослідження.

Висновки

Таким чином, прийом як фабомотизолу (представлений в Україні у вигляді єдиного препарату Бафазол® IC), так і фенібуту позитивно впливає на психічні та соматичні прояви тривоги, а також якість життя пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією. Разом з тим фенібут був більш ефективним у перші тижні прийому, що робить його перспективним засобом для екстреного прийому та швидкого зменшення вираженості симптомів. Фабомотизол же, на противагу, зумовлював плавне, проте стабільне та краще, ніж у фенібуту, збільшення з часом вираженості протитривожного ефекту, зменшення соматичних проявів тривоги та покращення якості життя, що робить його оптимальним для довгострокового прийому. Окрім того, фенібут демонстрував вищий ефект у зменшенні вираженості дистресу, в той час як фабомотизол — у зменшенні проявів соматизації. Ці особливості дозволяють застосовувати їх з позиції персоналізованої медицини для відповідних категорій пацієнтів. Також фабомотизол виявляв виражений ефект післядії, принаймні протягом 2 тиж після закінчення прийому. Особливості динаміки досліджуваних препаратів корелюють з рекомендованими максимальними термінами їх застосування — фенібут до 6 тиж, фабомотизол — до 3 міс.

Дана інформація надана ТОВ «УА «Про-Фарма» в якості професійної підтримки фахівцям охорони здоров'я. Інформація щодо будь-якого продукту може не повною мірою відповідати Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Бафазол IC®. Будь ласка, ознайомтесь з повним текстом діючої Інструкції для отримання точної інформації або даних щодо продуктів, які розглядаються в публікації, до їх призначення пацієнтам.

Якщо у Вас виникли питання про продукти компанії ТОВ «УА «ПРО-ФАРМА», Ви можете звернутися до нас за адресою: 03170, м. Київ, вул. Перемоги, 9, оф. 20, тел. (044) 422 50 70. www.pro-pharma.com.ua. Матеріал затверджено до розповсюдження: 12.2023

Матеріал придатний до: 30.11.2028

Результати цього дослідження можуть сприяти вдосконаленню клінічної практики щодо вибору оптимальних методів терапії пацієнтів із соматоформною вегетативною дисфункцією. Подальші дослідження мають бути спрямовані на проведення рандомізованих контрольованих досліджень з плацебо, а також порівняння ефективності з різними методами психотерапії.

Список використаної літератури

- Хаустова О. (2018) Психосоматичні маски тривоги. Укр. мед. часопис, 4(1): 53–60.
- Wilmer M.T., Anderson K., Reynolds M. (2021) Correlates of quality of life in anxiety disorders: review of recent research. *Cur. psych. rep.*, 23(1): 1.
- Chernyshov O.V. et al. (2020) Pain as leading syndrome of the somatoform disorders at the pediatrics. *Wiadomości Lekarskie*, 73(60): 1114–1118.
- F45.3 Somatoform autonomic dysfunction. ICD-10 Version: 2019.
- Yurtsenyuk O. (2020) Occurrence and comprehensive treatment of stress-related neurotic and somatoform disorders in students of different years and specialties. *Psych. Neurol. Med. Psychol.*, 13: 49–54.
- Somatoform Autonomic Dysfunction: challenges and solutions (2021) A literature review. *Med. Sci.*, 9: 7.
- Garakani A. et al. (2020) Pharmacotherapy of Anxiety Disorders: Current and Emerging Treatment Options. *Front. Psychiatr.*, 11.
- Melargino A.J. (2021) Pharmacotherapy for Anxiety Disorders: From First-Line Options to Treatment Resistance. *FOCUS*, 19(2): 145–160.
- Penninx B.W. et al. (2021) Anxiety disorders. *Lancet*, 397(10277): 914–927.
- Shinfuku M. et al. (2019) Effectiveness and safety of long-term benzodiazepine use in anxiety disorders. *Int. Clin. Psychopharmacol.*, 34(5): 211–221.
- Beach S.R. et al. (2018) QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics*, 59(2): 105–122.
- Garcia I., O'Neil J. (2020) Anxiety in Adolescents. *J. Nurse Practit.* doi.org/10.1016/j.nurpra.2020.08.021.
- Sartori S.B., Singewald N. (2019) Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Therapeutics*, 204: 107402.
- Khaustova O.O. (2017) Neuroimmunoendocrinology: modern view on psychosomatic dialogue between person and stress. *Medicine of Ukraine*, 1(207): 15–21.
- Tkalenko O.M. (2023) Комплексний аналіз обізнаності військових лікарів з питань діагностики та лікування коморбідних тривожних і депресивних синдромів. *Ukr. J. Military Med.*, 4(2): 72–77.
- Прокопів М., Соколова Л. (2013) ГАМК-ергічна корекція у психоневрології: ретроспектива та сучасність. *Укр. неврол. журн.*, 2: 118–122.
- Hamilton M. (1959) The assessment of anxiety states by rating. *Br. J. Med. Psychol.*, 32(10): 50–55.
- Maier W. et al. (1988) The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J. Affect. Dis.*, 14(10): 61–68.
- Terluin B. et al. (2006) The Four-Dimensional Symptom Questionnaire (4DSQ): a validation study of a multidimensional self-report questionnaire to assess distress, depression, anxiety and somatization. *BMC Psychiatr.*, 6: 1.
- Chaban O., Khaustova O., Bezsheyko V. (2016) New quality of life scale in Ukraine: reliability and validity. *Ind. J. Social Psychiatr.*, 4: 473.
- Sartori S.B., Singewald N. (2019) Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Ther.*, 204: 107402.
- Agarwal V. et al. (2020) Clinical Practice Guideline: Psychotherapies for Somatoform Disorders. *Ind. J. Psychiatr.*, 62(8): 263.
- Laskar K. et al. (2023) Pattern of Heart Rate Variability in Somatoform Disorder and Its Association with Anxiety level: An Analytical Stud. *Ind. J. Public Health Res. Devel.*, 14(30): 127–134.
- Doroga O.P. et al. (2022) Treatment of Stress-Induced Disorders in Women with Uterus Leiomyoma on the Background of Hormone Therapy during the Wartime. *Ukrainjskij žurnal medicini, biologiji ta sportu*, 7(60): 81–88.