

М. М. ОРОС, А. Я. САБОВЧИК

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ НООФЕНУ®  
В ЛІКУВАННІ ЦЕФАЛГІЇ НАПРУГИ**ДВНЗ «Ужгородський національний університет» <mihoros@meta.ua>,  
<andriy.sabovchik@uzhnu.edu.ua>

*Проведено дослідження, в якому брали участь пацієнти з цефалгією напруги (n = 60) віком (37,2 ± 10,2) року. Діагноз встановлювали на основі критеріїв Міжнародної класифікації болю голови, третє видання (бета-версія). Всім пацієнтам виконано ЕЕГ, варіаційну пульсометрію, а також на момент звернення та через 27 днів лікування проводили обстеження за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), шкалами Бека і Вейна та тесту зв'язування чисел. Пацієнтів розподілено на дві групи: група I (n = 30) протягом 27 днів приймала Ноофен®, група II (n = 30) – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну. Встановлено, що препарат Ноофен® ефективний при лікуванні цефалгії напруги, а також виявлено задовільну переносимість його пацієнтами.*

**Ключові слова:** цефалгія напруги; тривога; депресія; фенібут; селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну.

**Вступ.** Цефалгія напруги – найчастіший біль голови, який виявляють приблизно у 1,4 млрд осіб, або 20,8 % популяції. Дослідження показують, що цефалгія напруги виникає у кожного третього європейця і найчастіше зустрічається у віці 30–39 років. Дослідження США також свідчать, що пік цефалгії напруги припадає на четверту декаду життя [1, 4, 8].

Цефалгія напруги зустрічається частіше у жінок, ніж у чоловіків, частота 3 : 2, що, можливо, обумовлено частішим зверненням жінок за медичною допомогою [5].

Причина даної патології не зовсім вивчена, але провокуючими факторами можуть бути порушення сну, психічне напруження, зловживання спиртними напоями, зміна погодних умов, порушення режиму праці та відпочинку тощо. Особливу увагу приділяють емоційним порушенням, серед них підвищена тривожність та депресія. Однак механізм розвитку цефалгії напруги внаслідок цих факторів не вивчений [1, 4].

Різні дослідження доводять, що головний біль напруги, як і мігрень, пов'язаний з екстероцептивною супресією, порушенням тромбоцитарного серотоніну та зменшенням вмісту бета-ендорфіну цереброспінальної рідини. Існує думка, що за розвиток цефалгії напруги можуть відповідати декілька паралельних патофізіологічних механізмів, одним з яких є екстракраніальна міофасціальна ноцицепція [5].

Структури мозку, що формують больову чутливість, взаємодіють у складних мережах нейронних зв'язків за допомогою нейромедіаторних систем. Відомо, що у проведенні больових імпульсів значну роль відіграють субстанція Р, глутамат, аспартат, нейропептид Y, соматостатин тощо. На противагу їм існують механізми антиноцицепції, спрямовані на гальмування больових імпульсів, зокрема ендогенні опіати, гама-аміномасляна кислота (ГАМК), катехоламіни, серотонін тощо. Таким чином, баланс між ноцицептивними та антиноцицептивними медіаторами регулює відчуття болю.

Однією з речовин антиноцицептивної системи, що вивчені, є ГАМК. Досліджено, що ГАМК-ергічні інтернейрони виконують модулюючу функцію з проведення болю в спинному мозку, а також відіграють важливу роль у регуляції активності структур таламусу, відомого як «колектор всіх видів чутливості».

Слід зазначити, що активність ендогенних опіатів (також один з елементів антиноцицептивної системи) значною мірою залежить від рівня активності

ГАМК-ергічних процесів, оскільки опіюїдні рецептори поєднанні анатомічно і функціонально з ГАМК-ергічними нейронами [2, 3].

Клінічна картина цефалгії напруги характеризується, як правило, дифузним, максимально вираженим головним болем в лобній, скроневій та тім'яній ділянках, має тиснучий, інколи пульсуючий характер і посилюється при натужуванні та нахилах [4].

У багатьох пацієнтів з цефалгією напруги спостерігається болючість при пальпації перикраніальних м'язів.

За Міжнародною класифікацією головного болю (третє видання, бета-версія), цефалгія напруги має такі форми [7]:

- нечаста епізодична цефалгія напруги;
- часта епізодична цефалгія напруги;
- хронічна цефалгія напруги;
- імовірна цефалгія напруги.

Фармакотерапія включає abortивну терапію (припинення або зворотний розвиток приступу) і довготривале превентивне лікування.

Для превентивної терапії призначають трициклічні антидепресанти, СИЗС (селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну) та інші антидепресанти, а також аналоги ГАМК [5].

Однією з похідних ГАМК є гідрохлорид бетафенілганамаміномасляної кислоти, більш відомий як фенібут.

Дослідження показали, що фенібут має хороший транквілізуючий, анагезуючий та антиневрастенічний ефекти [2, 3].

Проведені дослідження свідчать, що фенібут також можна використовувати як превентивну терапію при цефалгії напруги, модулюючи ефекти провокуючих факторів даної патології [6].

**Мета дослідження** – вивчити чи доцільне використання препарату Ноофен® як профілактичного засобу для лікування цефалгії напруги на основі комплексного клініко-неврологічного та нейропсихологічного дослідження.

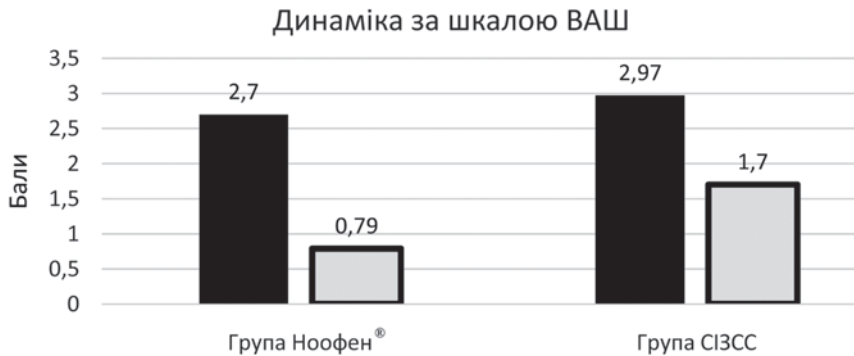
**Матеріали і методи.** Проведено відкрите порівняльне проспективне дослідження 60 хворих (29 чоловіків і 31 жінка, середній вік 37,2 року  $\pm$  10,2 року) з цефалгією напруги, які проходили амбулаторне лікування в обласному клінічному центрі неврології та нейрохірургії (м. Ужгород) і в клініці «Водолій» (м. Хуст). Діагноз встановлювали на основі критеріїв Міжнародної класифікації болю голови, третє видання (бета-версія). У всіх пацієнтів під час проведення ЕЕГ не виявлено епілептиформних патернів. Для вивчення стану вегетативної нервової системи пацієнтам було виконано варіаційну пульсометрію. Психіатричну та органічну патологію також було виключено.

На момент звернення та через 27 днів лікування проводилися обстеження пацієнтів за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), госпітальною шкалою тривоги та депресії (HADS), шкалами Бека, Вейна і тестом зв'язування чисел.

Всіх пацієнтів розподілено на дві групи. Основна група включала 30 пацієнтів (13 чоловіків та 17 жінок), які отримували монотерапію Ноофеном® 500 мг («Олайнфарм», Латвія) 2 рази на день, контрольна група – 30 пацієнтів (16 чоловіків та 14 жінок), які приймали селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну (СИЗС) – сетралін, есциталопрам, пароксетин.

Отримані дані обробляли за статистичним пакетом STATISTICA 10.0.228.8. Аналіз розподілу показників виконували за критеріями узгодженості Колмогорова – Смірнова, Шапіро – Уїлка та normal probability plot. Дані описової статистики подано у вигляді середнього арифметичного і стандартного відхилення. Порівняння досліджуваних параметрів між групами проводили за *t*-критерієм Стьюдента та парним *t*-критерієм Стьюдента. Статистично достовірними вважалися критерії при  $P < 0,05$ .

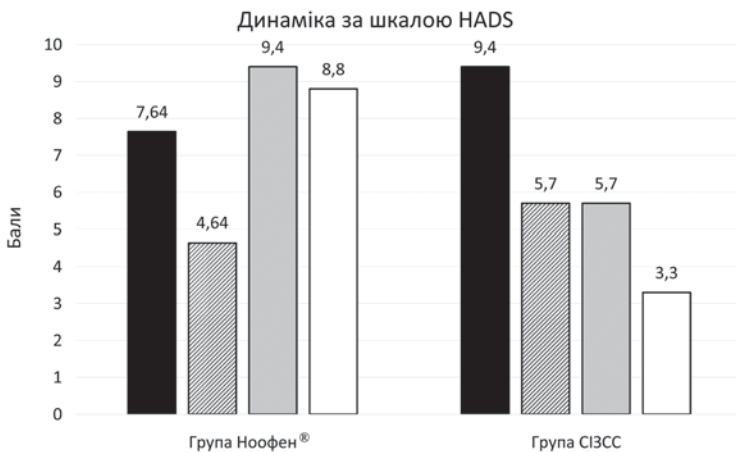
**Результати та їх обговорення.** Всім пацієнтам, які брали участь у дослідженні, виконували обстеження за допомогою ВАШ. Дослідження показало кращі результати в основній групі: середній показник ВАШ у пацієнтів, які приймали Ноофен®, при зверненні становив 2,7 із стандартним відхиленням 1,9, після лікування – відповідно 0,79 та 0,94 ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів контрольної групи, які отримували СІЗЗС, при зверненні середня оцінка за ВАШ становила 2,97 із стандартним відхиленням 1, після лікування – відповідно 1,7 та 1,3 ( $P < 0,05$ ).



**Рис. 1.** Показники візуально-аналогової шкали двох груп пацієнтів до і після лікування ( $P < 0,05$ ):

■ – до лікування; □ – після лікування

Покращання відбувалося і при тестуванні за HADS: рівень тривоги до лікування Ноофеном® становив 7,64, після лікування – 4,64 ( $P < 0,05$ ); рівень депресії до лікування – 4,39, після лікування – 2,0 ( $P < 0,05$ ). Рівень тривоги за HADS до лікування СІЗЗС становив 9,4, після лікування – 5,7 ( $P < 0,05$ ), рівень депресії відповідно 8,8 та 3,3 ( $P < 0,05$ ).

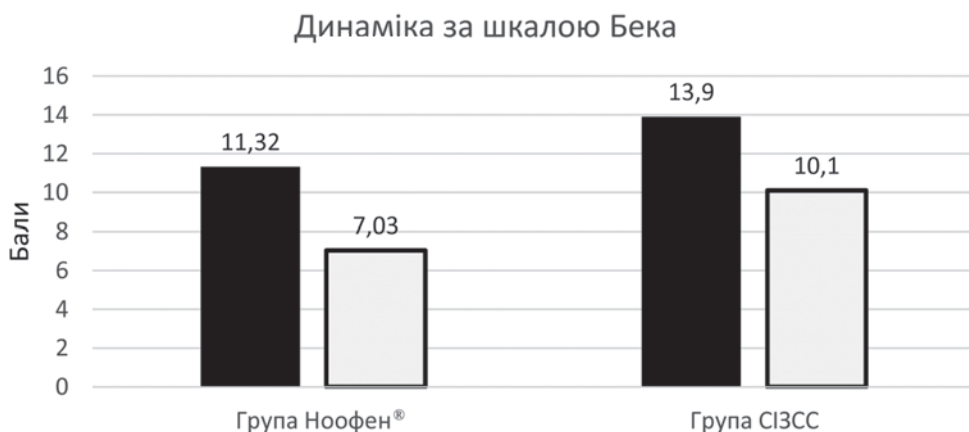


**Рис. 2.** Рівень депресії та тривоги за HADS ( $P < 0,05$ ):

■ / ▨ – до лікування; □ / □ – після лікування

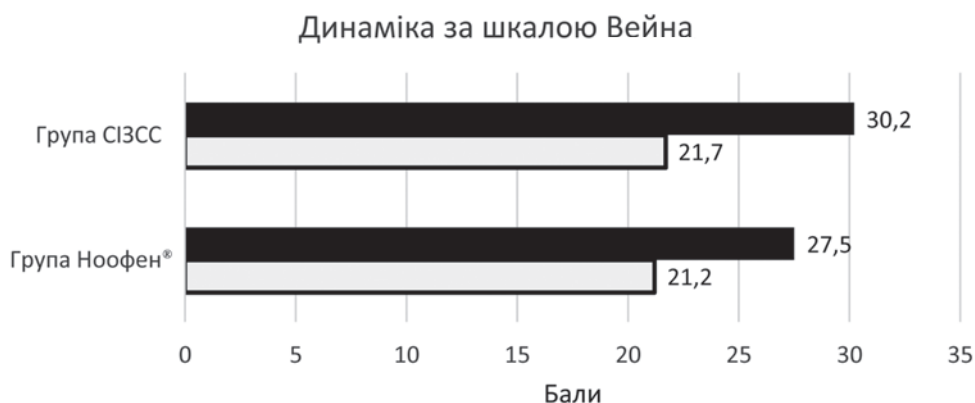
За шкалою Бека до лікування препаратом Ноофен® рівень становив 11,32, після – 7,03 ( $P < 0,05$ ). У пацієнтів контрольної групи (СІЗЗС) до лікування рівень становив 13,9, після лікування – 10,1 ( $P < 0,05$ ), це свідчить про те, що до лікування у пацієнтів обох груп відмічалась субдепресія.

Не виявлено різниці між досліджуваними групами за шкалою Вейна. В основній групі (Ноофен®) рівень шкали до лікування становив 30,2, після лікування – 21,7 ( $P < 0,05$ ), в контрольній групі (СІЗЗС) відповідно 27,5 і 21,2 ( $P < 0,05$ ).



**Рис. 3.** Рівень депресії та тривоги за шкалою Бека ( $P < 0,05$ ):

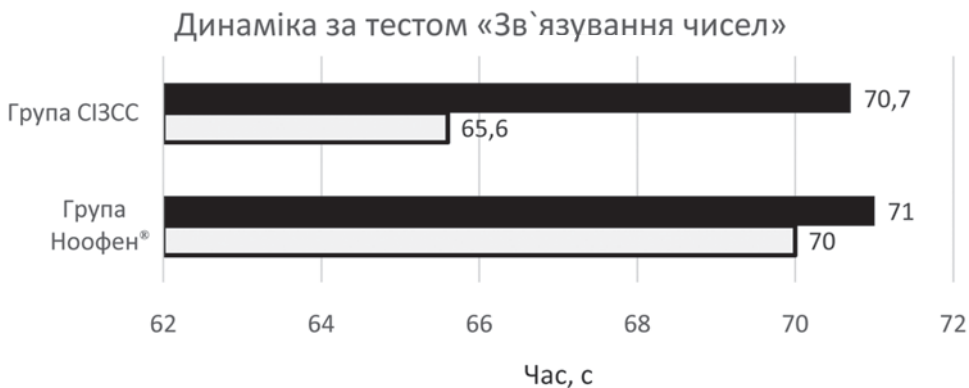
■ – до лікування; □ – після лікування



**Рис. 4.** Порівняння обох груп за шкалою Вейна ( $P < 0,05$ ):

■ – до лікування; □ – після лікування

Тест зв'язування чисел показав, що пацієнти контрольної групи краще виконували завдання (до лікування – 70,7 с, після лікування – 65,6 с;  $P = 0,06$ ) порівняно з особами основної групи (Ноофен®) (71 с і 70 с відповідно;  $P = 0,7$ ), але без статистичної достовірності.



**Рис. 5.** Показники тесту зв'язування чисел ( $P > 0,05$ )

■ – до лікування; □ – після лікування

Через непереносимість препарату Ноофен® двоє респондентів самостійно відмінили лікарський засіб до завершення дослідження. В контрольній групі лікування препаратами СІЗЗС достроково (через побічні дії) припинили лікування 6 пацієнтів.



**Рис. 6.** Відсоток відмов від подальшого лікування через побічні дії препарату:  
 ■ – пройшли курс лікування; □ – відмінили препарат; а – лікування Ноофеном®; б – лікування СІЗЗС

Порівнюючи групи між собою, встановили, що у пацієнтів, які отримували Ноофен®, були кращі результати, ніж у тих, які отримували СІЗЗС, але результат статистично недостовірний ( $P > 0,05$ ). Можливо, це обумовлено недостатньою рандомізацією та тривалістю проведення даного дослідження, адже відомо, що терапевтичний ефект при лікуванні СІЗЗС настає через 3–4 тиж після прийому препарату.

**Динаміка середніх показників до та після лікування, бали**

Показник	Група			
	основна (Ноофен®), n = 30		контрольна (СІЗЗС), n = 30	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Шкала ВАШ	2,7	0,79*	2,97	1,7*
HADS				
A	7,64	4,64*	9,4	5,7*
D	4,39	2,0*	8,8	3,3*
Шкала Бека	11,32	7,03*	13,9	10,1*
Шкала Вейна	27,5	21,2*	30,2	21,7*
Тест «Зв'язування чисел»	71	70*	70,7	65,5*

Примітка. При порівнянні препаратів до та після лікування  $P < 0,05$ , а при порівнянні груп між собою  $P > 0,05$

Для об'єктивізації результатів дослідження проведено ЕЕГ та варіаційну пульсометрію всім пацієнтам обох груп. Звертає на увагу стан симетрії альфа-ритму на ЕЕГ до і після лікування. Варіаційну пульсометрію використовували для визначення вегетативного гомеостазу до та після лікування. До лікування у пацієнтів основної групи (Ноофен®) спостерігали переважно правосторонню асиметрію альфа-ритму на фоновій пробі – у 23 з 30 (76,6 %) пацієнтів. Після лікування асиметрія альфа-ритму відмічена на ЕЕГ тільки у 12 пацієнтів (40 % проти 76,6 % до лікування). На рис. 7 наведено результат 3-D обробки ЕЕГ пацієнта К. з цефалгією напруги до і після лікування Ноофеном®.

При проведенні варіаційної пульсометрії виявлено порушення вегетативного гомеостазу у 19 пацієнтів з 30 обстежених, які приймали Ноофен®; після лікування – у 9 (рис. 8).

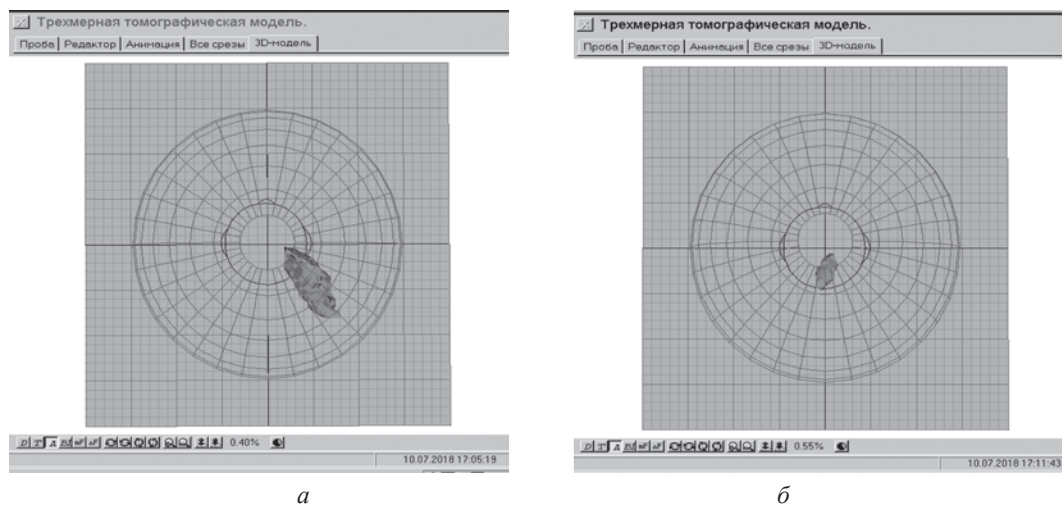


Рис. 7. Динаміка асиметрії альфа-ритму на 3-D ЕЕГ пацієнта до (а) та після (б) лікування Ноофеном®



Рис. 8. Аналіз динаміки вегетативного гомеостазу на фоні лікування Ноофеном®: ■ – нормальний гомеостаз; □ – порушений гомеостаз; а – до лікування; б – після лікування

Як видно з рис. 8, лікування Ноофеном® порушення вегетативного гомеостазу було у 19 (63 %) пацієнтів, а після лікування – тільки у 9 (30 %) пацієнтів; стабілізація вегетативного гомеостазу у пацієнтів з цефалгією напруги на фоні прийому Ноофену® відмічено у 52,6 %.

**Висновки.** 1. У хворих обох груп через 27 днів лікування спостерігали покращання стану при використанні досліджуваних препаратів. 2. Ноофен® виявив ефективність при лікуванні цефалгії напруги, порівняну з такими стандартними препаратами, як СІЗЗС ( $P > 0,05$ ). 3. При лікуванні СІЗЗС більша кількість респондентів відмовилися від продовження дослідження через побічні дії препарату, ніж при лікуванні Ноофеном®. 4. На основі проведеного дослідження препарат Ноофен® можна рекомендувати для старт-терапії цефалгії напруги.

**Конфлікту інтересів немає.**

#### Список літератури

1. *Болезни нервной системы: Руководство для врачей: В 2 т. / Под ред. Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульмана. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 2003. – Т. 2. – 512 с.*
2. *Бурчинський С. Г. До питання про механізми анальгетичної дії ноотропів: препарат Ноофен® // Ліки. – 2005. – № 5–6. – С. 10–13.*
1. *Bolezni nervnoj sistemy: Rukovodstvo dlya vrachej: V 2 t. / Pod red. N. N. Yahno, D. R. Shtul'mana. – 3-e izd., pererab. i dop. – M.: Medicina, 2003. – T. 2. – 512 p.*
2. *Burchins'kij S. G. Do pitannya pro mekhanizmi analgetichnoї diї nootropiv: preparat Noofen® // Liki. – 2005. – № 5–6. – P. 10–13.*

3. Бурчинський С. Г. Препарат Ноофен® (фенібут): властивості, перспективи застосування та місце серед нейротропних засобів // Ліки. – 2002. – № 1–2. – С. 1–4.
4. Мументалер М., Маттле Х. Неврологія: Пер. с нем. / Под общ. ред. О. С. Левина. – 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 920 с.
5. Medscape, сайт. – Режим доступу: <https://emedicine.medscape.com/article/792384-overview>
6. Shupilova E. M., Zavadenko N. N., Nesterovskiy Y. E. Preventive treatment of tension headache in children and adolescents // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova. – 2017. – Vol. 117, N 7. – P. 36–42.
7. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version) // Cephalgia. – 2013. – Vol. 33, N 9. – P. 629–808.
8. Vos T., Flaxman A. D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 // Lancet. – 2012. – Vol. 380 (9859). – P. 2163–2196.

### ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ НООФЕНА® В ЛЕЧЕНИИ ЦЕФАЛГИИ НАПРЯЖЕНИЯ

М. М. Орос, А. Я. Сабовчик (Ужгород)

Проведено исследование, в котором принимали участие пациенты с цефалгией напряжения ( $n = 60$ ) в возрасте ( $37,2 \pm 10,2$ ) года. Диагноз устанавливали на основании критериев Международной классификации головной боли, третье издание (бета-версия). Всем пациентам выполнена ЭЭГ, вариационная пульсометрия, а также в момент обращения и через 27 дней лечения проводили обследование с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS), шкал Бека и Вейна и теста связывания чисел. Пациенты были разделены на две группы: группа I ( $n = 30$ ) в течение 27 дней принимала Ноофен®, группа II ( $n = 30$ ) – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина. Установлено, что препарат Ноофен® эффективен при лечении цефалгии напряжения, а также выявлена хорошая переносимость его пациентами.

**Ключевые слова:** цефалгия напряжения; тревога; депрессия; фенібут; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

### EFFICACY OF THE USE OF NOOFEN® IN THE TREATMENT OF TENSION TYPE HEADACHE

М. Орос, А. Сабовчик (Ужгород)

Uzhhorod national university

We conducted a study including patients with tension type headache (TTH) ( $n = 60$ ) at the age of  $37.2 \pm 10.2$ . The criteria for the International Headache Classification, third edition (beta version) were used. The following outcome measures were compared: EEG, visual analog scale (VAS), hospital anxiety and depression scale (HADS), Beck Depression Inventory (BDI), pulse variation measurement, Wein Scale. 60 patients presenting with TTH were randomly assigned to phenibut (500 mg/day) or selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) for 4 weeks. The findings indicate the potential benefit of phenibut as effective and safe symptomatic therapy in diverse forms of tension type headache.

**Key words:** tension type headache; anxiety; depression; phenibut; selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI).