

Этифоксин (Стрезам) в современной терапии тревожных расстройств (обзор зарубежной и отечественной литературы)

Д.В. Романов
НЦПЗ РАМН, Москва

Проблемы психофармакотерапии тревожных расстройств не теряют своей актуальности. Согласно эпидемиологическим исследованиям распространенность тревожных расстройств находится на высоком уровне. Так, среди населения этот показатель за год, предшествующий обследованию (year prevalence), колеблется в зависимости от страны в пределах 2,4–18,2% [19], а в течение жизни (lifetime prevalence) – 13,6–28,8% [7, 16]. Еще выше частота тревожных состояний в общемедицинской практике, где, по данным современных исследований, только на момент обследования (point prevalence) этот показатель составлял 10–19% [8, 14, 15, 17, 22, 26], а при некоторых соматических заболеваниях – 34–50% [12, 25, 31].

Наряду с синдромально завершенными тревожными расстройствами трудно переоценить значимость тревожных расстройств субклинического уровня, развивающихся в виде реакций в пределах ресурсов личности (расстройства адаптации – F43.2 по МКБ-10). Учитывая такой диагностический критерий этих состояний, как становление симптомов «после воздействия психосоциального стрессора, не являющегося необычным или катастрофическим», закономерным оказывается предположение о высокой распространенности этих реактивных состояний. По предварительным оценкам, их частота среди населения составляет 10–30% и более [32], а в некоторых областях общей медицины достигает 35% [19].

Потребность в лечении прежде всего неглубоких тревожных расстройств остается на достаточно высоком уровне. Так, если в развитых странах при выраженных психопатологических расстройствах доля больных, получающих психофармакотерапию, составляет 49,7–64,5%, а при умеренных – 16,7–50%, то при легких колеблется от 11,2 до 35,2% [11]. Такое положение обусловлено не только трудностями распознавания субклинических расстройств и врачами предпочтениями, определяющими более широким использованием при этом психотерапии, но и нехваткой доказавших свою анксиолитическую активность средств, также обладающих приемлемой переносимостью.

Психофармакотерапия тревожных симптомокомплексов подразумевает активное использование прежде всего анксиолитиков бензодиазепиновой структуры. Последние наряду с высокой эффективностью («золотой стандарт» в лечении тревоги [10]) и относительно благоприятным профилем безопасности, обуславливающим активное применение этих средств не только в психиатрии, но и в общей медицине, не лишены ряда недостатков. Речь идет о широком спектре эффектов бензодиазепинов, часто оказывающихся нежелательными при тревожных расстройствах, требующих селективного анксиолитического воздействия. Сюда могут быть отнесены гипноседативное и миорелаксирующее действие, угнетение когнитивных функций и «поведенческая токсичность». Кроме того, ограничение использования бензодиазепиновых транкви-

лизаторов обусловлено значительным аддитивным потенциалом этих препаратов. При длительном их применении возможно повышение толерантности, формирование зависимости и развитие синдрома отмены [3, 5, 6]. Следует избегать длительного приема бензодиазепинов, ограничиваясь 2–4 нед. – сроком, не всегда достаточным для эффективного купирования тревожной симптоматики.

Современные тенденции развития анксиолитической психофармакотерапии, направленные во многом на преодоление недостатков бензодиазепинов, не ограничиваются активным внедрением в практику обладающих противотревожным эффектом антидепрессантов (селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина и др.). Одним из активно развивающихся направлений является поиск альтернативных средств небензодиазепиновой структуры, отличающихся селективным анксиолитическим эффектом и лишенных недостатков классических транквилизаторов, – «новых анксиолитиков» [4].

Среди подобных препаратов выделяется этифоксин (Стрезам) – 2-этиламино-6-хлоро-4-метил-4-фенил-4Н-3,1-бензоксазина гидрохлорид – анксиолитик, обладающий уникальным двойным механизмом действия. Во-первых, этифоксин напрямую влияет на нейрональные ГАМК-А-рецепторы, регулирующие активность хлорных каналов, реализуя таким образом непосредственный анксиолитический эффект [23, 27–29]. Однако в отличие от бензодиазепиновых транквилизаторов, связывающихся с α - или δ -субъединицами рецепторного комплекса ГАМК, препарат взаимодействует с β_2 - и β_3 -субъединицами [13]. Во-вторых, этифоксин модулирует ГАМКергическую передачу с помощью непрямого механизма, обусловленного активацией периферических бензодиазепиновых рецепторов (PBR) митохондрий и стимуляцией образования в них нейростероидов, в свою очередь связывающихся с рецепторным комплексом ГАМК [23]. Благодаря указанным особенностям рецепторной активности препарат сочетает анксиолитические свойства с благоприятным профилем безопасности.

Хорошая переносимость этифоксина установлена в доклинических испытаниях и подтверждена в исследованиях с участием больных, страдающих тревожными расстройствами¹. Так, при назначении этифоксина здоровым добровольцам в максимально переносимых дозах (до 1500 мг – 30 капсул) клинические и лабораторные параметры безопасности оказались на высоком уровне. Зарегистрировано лишь шесть легких нежелательных явлений, не потребовавших отмены препарата. При дозе 400 мг отмечались головная боль (у 1 пациента) и тошнота (у 1 пациента); 1200 мг – сонливость (у 2 пациентов); 1500 мг – головные боли (у 1 пациента) и гипотензия без брадикардии (у 1 пациента).

Наряду с общим профилем безопасности в одном из исследований [18] с участием 48 здоровых испытуемых (24

¹Этифоксин разработан во Франции в 1970-е годы и появился на рынке в 1981 г., а с 1994 г. производится компанией «Biocodex», осуществившей с 1995 по 2006 г. программу всестороннего изучения его фармакологических и клинических свойств. В России этифоксин (Стрезам) зарегистрирован в 2008 г. и с этого времени также был включен в несколько клинических исследований.

женщины, 24 мужчины) целенаправленно изучали влияние этифоксина на когнитивные функции и уровень внимания. J.Micallef и соавт. (2001 г.) спланировали и провели рандомизированное контролируемое испытание, в котором проводился сравнительный анализ эффекта однократного приема этифоксина, лоразепама и плацебо в 4 параллельных группах (по 12 человек каждая): в 1-й группе принимали 50 мг этифоксина, во 2-й – 100 мг этифоксина, в 3-й – лоразепам (2 мг), в 4-й – плацебо [14]. Для оценки таких параметров, как способность к концентрации внимания и запоминанию, настроение, психические и двигательные реакции, до и после приема препаратов выполнен ряд проб, которые включали визуальную аналоговую шкалу (ВАШ) для оценки седативных эффектов (сонливости, головокружения, неловкости движений), бодрости, активности, утомляемости) и настроения (тревожности, удовольствия, расслабленности, грусти, подавленности), тест Берриджа (оценка способности к концентрации внимания), определение времени принятия решения (CRT), немедленное и отложенное воспроизведение информации при запоминании изображений и цифрового ряда.

Через 2 ч после приема этифоксина, лоразепама или плацебо были обнаружены статистически значимые межгрупповые различия изучавшихся параметров. Анализ результатов оценки по ВАШ позволил выявить различия в уровне утомляемости ($p=0,002$), сонливости ($p<0,001$), выраженности головокружения ($p<0,001$), неловкости движений ($p<0,001$). Испытуемые из группы лоразепама чувствовали себя более уставшими, также у них появилось головокружение, чего не отмечалось в группах этифоксина и плацебо. Кроме того, у получивших лоразепам в отличие от испытуемых остальных групп отмечались повышенные сонливость и неловкость движений. При выполнении теста Берриджа число верных ответов в группе лоразепама значительно ($p=0,002$) уменьшилось по сравнению с группами этифоксина или плацебо. Хотя статистически значимое увеличение числа неправильных ответов было зафиксировано во всех 4 группах, при приеме лоразепама этот показатель превосходил плацебо. Испытуемые, принимавшие лоразепам, в CRT-тесте реагировали в среднем значительно медленнее испытуемых остальных 3 групп. При выполнении заданий на способность к запоминанию испытуемые, получившие лоразепам, набрали значительно меньше баллов по немедленному или отложенному воспроизведению изображений, чем участники остальных групп, тогда как влияния на выполнение заданий по воспроизведению прямой/обратной числовой последовательности не отмечалось.

В данном исследовании не зафиксировано серьезных побочных эффектов. У 7 испытуемых наблюдали обратимые нежелательные явления в виде сонливости, усиленной потливости и состояние, напоминающее алкогольное опьянение. В пяти случаях такие эпизоды (сонливость, гипергидроз, «опьянение») появились после однократного приема 2 мг лоразепама, в одном – после приема 100 мг этифоксина. Еще у одного испытуемого после приема плацебо отмечалась сонливость.

Исходя из полученных результатов, авторы исследования пришли к выводу, что однократный пероральный прием этифоксина в отличие от лоразепама при меньшей частоте побочных явлений сопровождается лишь незначительным влиянием на объективные и субъективные показатели психомоторной реакции, бдительности и когнитивных функций, т.е. этифоксин в дозах 50 или 100 мг при однократном приеме не вызывает седативного и амнестического эффектов, регистрируемых при приеме препарата активного контроля (лоразепама).

Эффективность этифоксина в отношении проявлений

этифоксин гидрохлорид
небензодиазепиновый анксиолитик



СТРАДАНИЯ, ВЫЗВАННЫЕ ТРЕВОГОЙ, МОГУТ БЫТЬ КУПИРОВАНЫ...

Прямое действие на ГАМК-А рецепторы на участках, отличных от мест связывания бензодиазепинов, опосредованное действие через стимуляцию синтеза нейростероидов

Прекрасно подходит людям, ведущим активный образ жизни

Выраженная анксиолитическая активность

Сохраняет внимание, концентрацию, память

НЕТ эффекта рикошета

Не вызывает привыкания



По 1 капсуле 3–4 раза в день, в зависимости от выраженности тревоги

Курс от нескольких дней до нескольких недель

Максимальный непрерывный курс – 12 недель

тревоги подтверждена в ряде исследований, выполненных как на биологических моделях у грызунов [9, 23, 30], так и с участием пациентов, страдающих тревожными расстройствами.

Проведено несколько клинических испытаний с активным контролем, в которых в качестве терапии сравнения использовали бензодиазепиновые транквилизаторы.

В двойном слепом исследовании, выполненном N.Nguyen и соавт. (2006 г.), этифоксин сопоставляли с лоразепамом. Включали больных, соответствующих критериям DSM-IV для расстройства адаптации (тревожный тип), с суммарным баллом по шкале тревоги Гамильтона (HAM-A) не менее 20 и не менее 5 баллов по шкале нетрудоспособности Шихана. Анксиолитики были назначены 189 пациентам общепрактической практики, случайным образом распределенным в две группы терапии: 93 больных получали этифоксин в дозе 150 мг/сут, 96 испытуемых – лоразепам в дозе 2 мг/сут. Продолжительность лечения составляла 28 сут [21].

Эффективность терапии оценивали, исходя из динамики среднего балла по шкалам HAM-A, общего клинического впечатления (CGI), субъективной шкале социальной адаптации (SAS-SR) и нетрудоспособности Шихана. Главным критерием оценки эффективности было значение по шкале HAM-A на 28-е сутки в сравнении с результатами в начале исследования. Средний суммарный балл по шкале HAM-A исходно был сопоставим в обеих группах (25,3±3,5 – в группе этифоксина, 25,7±4,4 – в группе лоразепама), а к 28-м суткам терапии снизился до 11,4 в группе этифоксина и до 12,2 в группе лоразепама (снижение по сравнению с базовым уровнем на 54,6 и 52,3% соответственно). Анализ значений по шкале HAM-A показал не меньшую эффективность этифоксина по сравнению с лоразепамом ($p=0,0002$). Кроме того, эквивалентный эффект терапии (HAM-A) в обеих группах отмечался уже на 1-й неделе лечения: снижение среднего суммарного балла HAM-A составило 30,9 и 30,1% соответственно ($p<0,0001$). При этом доля респондеров, т.е. пациентов с редукцией среднего суммарного балла HAM-A на 50%, оказалась значимо больше в группе этифоксина (72% против 56%; $p=0,0288$). Показатели по шкале CGI также улучшились в обеих группах к 28-м суткам исследования. Уменьшение тяжести заболевания по CGI при применении этифоксина было аналогично отмеченному при использовании лоразепама (средний балл по шкале CGI 2,7 и 2,8 соответственно). После 1 мес лечения средний балл по шкале SAS-SR был одинаковым в группах пациентов, принимавших этифоксин и лоразепам (2,0±0,6), что соответствовало снижению данного показателя от исходного значения на 17,1 и 17,4% соответственно. Аналогичным образом, не обнаруживая существенных различий по шкале Шихана, в обеих группах снижались показатели нетрудоспособности: различия относительно исходного уровня в сфере работы, социальной и семейной сферах составили 38,8, 49,0 и 42,0% в группе этифоксина и 35,1, 37,4 и 30,4% у больных, принимавших лоразепам.

Также между двумя группами терапии не наблюдалось существенных различий по частоте развития и тяжести нежелательных явлений (серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением, на фоне исследуемых препаратов не отмечено). Зарегистрировано 69 нежелательных явлений: у 20% больных – в группе этифоксина (у 19 пациентов) и у 29% – в группе лоразепама (у 28 пациентов). Сонливость была единственным побочным эффектом, развившимся более чем у 5% пациентов, из которых 10 принимали этифоксин и 18 – лоразепам (10,7 и 18,7% соответственно; $p=0,12$). Из 13 пациентов, досрочно выбывших из исследования (этифоксин – 6 наблюдений, лоразепам – 7), 7 прекратили терапию из-за нежелательных яв-

ний, связанных с лечением (этифоксин – 2 наблюдения, лоразепам – 5 наблюдений).

Таким образом, согласно заключению авторов в данном исследовании этифоксин по эффективности не уступал лоразепаму, при этом характеризовался быстрым наступлением терапевтического действия уже на 1-й неделе лечения. По профилю безопасности существенных различий между препаратами также не выявлено.

Данные, сопоставимые с результатами N.Nguyen и соавт. (2006 г.), получены в исследовании, также включавшем пациентов с реактивными тревожными нарушениями, авторы которого осуществили сравнение этифоксина с одним из широко используемых в отечественной практике представителей бензодиазепиновых транквилизаторов феназепамом [1]. Общая выборка исследования была сформирована из 90 больных с диагнозом «расстройство адаптации» (F43.2 по МКБ-10) при длительности заболевания не менее 4 нед и уровне тревожности по HAM-A более 20 баллов. Пациенты были рандомизированы на две группы: 46 больных получали перорально феназепам в дозе 0,5 мг 2 раза в сутки (утром и вечером), а 44 – этифоксин в дозе 150 мг/сут (50 мг утром и 100 мг вечером). Длительность лечения составила 6 нед. Эффективность и безопасность оценивали на 7 и 42-й дни терапии, синдром отмены – через 1 нед после окончания исследования (49-й день).

Согласно полученным авторами исследования результатам показатели уровня тревожности по шкале HAM-A снизились в обеих группах (от исходных 29,73±7,62 балла в группе этифоксина и 27,83±5,95 балла в группе феназепама к 42-му дню лечения до 12,98±4,16 и 15,21±6,02 балла соответственно), т.е. редукция среднего суммарного балла по шкале HAM-A составила 56,34 и 45,35% соответственно. Среднее расхождение (этифоксин – феназепам) достигало -3,17 (95% доверительный интервал – ДИ -5,25; -1,09). На 7-й день средний показатель тревожности составил 25,09±5,77 балла в группе этифоксина и 23,24±5,40 балла в группе феназепама. Среднее расхождение (этифоксин – феназепам) составило 0,37 (95% ДИ -0,70; 1,44). Исходя из этих данных, авторами был сделан вывод об отсутствии превосходства в терапевтическом эффекте феназепама по сравнению с этифоксином как на 42-й, так и на 7-й день терапии. К 42-му дню лечения у 60% пациентов в группе феназепама отмечалось «очень сильное улучшение» или «сильное улучшение» по шкале CGI, тогда как остальные пациенты отметили «минимальное улучшение». В группе этифоксина более 75% пациентов оценили свое состояние как «очень сильное улучшение» или «сильное улучшение», 10% – как «минимальное улучшение», а 10% – как «ухудшение». Различие между двумя терапевтическими группами по шкале CGI было статистически значимым на 42-й день. Наряду с этим у пациентов в группе этифоксина на 42-й день терапии оказался выше индекс эффективности (2,76±0,87 в группе этифоксина по сравнению с 2,22±0,95 в группе феназепама; $p=0,004$).

За время исследования отмечено 22 побочных эффекта: один из них был связан с приемом этифоксина и 21 – феназепама. В группе феназепама побочное действие зафиксировано у 15 пациентов (32,61% исследованных). Отмечены такие эффекты, как сонливость, головокружение, сомноленция, трудности с пробуждением (18,18% пациентов), мышечная слабость, головная боль, ослабление внимания, миастения и боли в животе (один пациент в группе этифоксина). Отмечено статистически значимое различие между группами этифоксина и феназепама по числу побочных эффектов, послуживших причиной для прерывания лечения (8 по сравнению с 0; $p=0,002$). Синдром отмены, определявшийся как увеличение среднего балла по шкале HAM-A между 42 и 49-м днями, чаще встречался в группе феназепама (26 против 3; $p<0,001$). Среднее рас-

хождение показателей по шкале HAM-A между 49 и 42-м днями было отрицательным в группе этифоксина и положительным в группе феназепам.

Исходя из полученных сведений, авторы приходят к выводу об эффективности этифоксина при лечении расстройств адаптации, поскольку в процессе терапии уровень тревоги по шкале HAM-A снизился уже на 7-й день и впоследствии неуклонно уменьшался до 42-го дня лечения. Наряду с подтверждением анксиолитической активности этифоксина, сопоставимой с таковой феназепам, констатируется хорошая переносимость препарата, превосходящая бензодиазепиновый транквилизатор. Эти данные позволяют авторам исследования не только рекомендовать этифоксин к широкому применению в медицинской практике, но и (с учетом выявленных особенностей действия этифоксина) отнести его к группе дневных транквилизаторов.

Сравнительные исследования этифоксина не ограничиваются сопоставлением с «классическими» транквилизаторами. В нескольких публикациях в качестве референсной терапии выступают лекарственные средства, обладающие альтернативными бензодиазепином механизмами действия. Так, в двойном слепом контролируемом исследовании D.Servant (1998 г.) препаратом сравнения стал агонист серотониновых рецепторов буспирон [24]. Пациенты общей выборки, включавшей 170 больных с расстройствами адаптации (тревожный тип), были случайным образом распределены в две группы: 87 больным назначили этифоксин (150–200 мг), 83 пациентам – буспирон (15–20 мг). Продолжительность лечения составила 28 дней. Состояние пациентов оценивали с помощью шкалы Гамильтона, также определяли терапевтический индекс – соотношение анксиолитического эффекта и нежелательных явлений. Средний суммарный балл по шкале Гамильтона, исходно составлявший в группах $19,03 \pm 0,65$ и $20,09 \pm 0,64$ ($p=0,25$), к концу лечения был значимо ниже в группе этифоксина – $9,48 \pm 0,61$ ($11,18 \pm 0,60$ – в группе Стрезема; $p=0,05$). Аналогичным образом терапевтический индекс в группе этифоксина к 28-му дню лечения был значимо выше и составлял $3,20 \pm 0,91$ балла, тогда как в группе буспирона этот показатель был равен $2,91 \pm 0,92$ балла ($p=0,05$). Кроме того, наступление терапевтического эффекта у больных, получавших этифоксин, происходило раньше, чем в группе буспирона ($5,91 \pm 3,89$ дня против $7,00 \pm 4,74$ дня), хотя различия и не достигали уровня статистической значимости ($p=0,12$).

Нежелательные явления зафиксированы у 23 пациентов из группы этифоксина и у 26 – из группы буспирона. При этом профиль побочных эффектов у исследуемых препаратов различался. Прием буспирона был преимущественно ассоциирован с нежелательными явлениями со стороны центральной нервной системы (сонливостью, головокружением, головной болью – 17 наблюдений), в то время как лечение этифоксином сопровождалось желудочно-кишечными симптомами (тошнотой, болью в животе, диареей – 9 наблюдений).

Таким образом, в данном исследовании было установлено, что сопоставляемые анксиолитики при лечении расстройств адаптации не эквивалентны. Авторы пришли к выводу, что этифоксин обладает некоторым преимуществом перед препаратом сравнения, превосходя его по активности, терапевтическому индексу и скорости наступления эффекта.

Сравнение этифоксина осуществлено также с еще одним длительным временем используемым для лечения тревожных расстройств небензодиазепиновым анксиолитиком – гидроксизин [2]. Выборку открытого исследования составили 30 больных невротическими расстройствами с явлениями генерализованной тревоги (F41.1), распределен-

ных на две равные группы. Лечение осуществлялось в гибком режиме дозирования (этифоксин – 150–200 мг/сут; гидроксизин – 75–150 мг/сут). Для оценки эффективности и безопасности использовали набор стандартных психометрических шкал: шкалу HAM-A, CGI, ВАШ (две субшкалы для субъективной оценки уровня тревоги и ее влияния на социальную функцию), шкалу побочных эффектов (УКУ).

К концу 4-й недели лечения доли респондеров по основным шкалам были сходными, а обнаруженные различия не достигали уровня статистической достоверности: 73,3% против 53,3% по HAM-A и 66,7% против 53,3% по CGI-S для групп, получавших этифоксин и гидроксизин соответственно. Авторами также выявлены и проанализированы особенности клинического действия препаратов с учетом эффекта в отношении отдельных субшкал и пунктов HAM-A. В обеих группах отмечено быстрое уменьшение выраженности психической тревоги. Хотя динамика «когнитивной тревоги» в группах оказалась сходной, однако среди больных, получавших этифоксин обнаружена более интенсивная редукция проявлений по пунктам «внутреннее напряжение», «эмоциональная лабильность», «тревожное настроение», «поведение при осмотре» с достижением значимых различий уже на 2-й неделе. Кроме того, на 3-й неделе при лечении этифоксином отмечено статистически значимое улучшение концентрации внимания, связанное со снижением уровня тревоги.

В обеих группах соматизированные анксиозные проявления редуцировались медленнее симптомов психической тревоги: статистически значимые различия по сравнению с исходным уровнем отмечались по пунктам «мышечные соматические симптомы», «органоневротические сердечно-сосудистые» нарушения и «соматовегетативные симптомы» лишь к концу 4-й недели терапии. Спектр активности в отношении некоторых соматизированных проявлений тревоги у сравниваемых препаратов несколько отличался. Во время заключительного визита в группе этифоксина отмечалась статистически значимая редукция ($p<0,05$) таких пунктов, как «респираторные», «гастроинтестинальные» и «мочеполовые» нарушения, не зафиксированная в группе гидроксизина.

При приеме этифоксина отмечено лишь одно нежелательное явление (сухость во рту), тогда как у 8 из 15 больных, принимавших гидроксизин, отмечался ряд побочных эффектов легкой или умеренной степени тяжести (дневная сонливость, заторможенность, головная боль), которые появлялись в течение 1-й недели терапии на фоне приема минимальной терапевтической дозы или при попытке ее повышения.

А.В.Андрющенко и соавт. (2010 г.) пришли к выводу, что, хотя по основным параметрам эффективности сравниваемые анксиолитики оказались сопоставимы, этифоксин показал более широкий спектр активности, включающий способность влиять на уровень внимания и корректировать связанную с тревогой когнитивную дисфункцию, а также обнаружил активность в отношении более обширного набора соматизированных симптомов. Кроме того, преимуществом этифоксина оказалась более низкая частота нежелательных явлений [2].

Таким образом, обобщая результаты обсуждавшихся исследований, можно констатировать, что этифоксин, являясь представителем группы альтернативных небензодиазепиновых анксиолитиков и обладая оригинальным механизмом действия, не уступает по эффективности при тревожных нарушениях невротического уровня ряду бензодиазепиновых транквилизаторов и другим анксиолитикам небензодиазепиновой структуры. При этом по некоторым параметрам этифоксин превосходит последние: характеризуется быстрым наступлением эффекта, обладает актив-

ностью в отношении когнитивных и соматизированных проявлений тревоги. Препарат хорошо переносится, лишен седативного и амнестического эффектов, не вызывает поведенческой токсичности и синдрома отмены, превосходит по уровню безопасности традиционно назначаемые при тревожных расстройствах бензодиазепиновые анксиолитики, а также некоторые широко используемые небензодиазепиновые препараты. Соответственно, этифоксин может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторной и общей медицинской практике в качестве эффективного и безопасного дневного транквилизатора.

Литература

1. Александровский ЮА, Краснов ВН, Незнанов НГ, Ромасенко ЛВ. Эффективность этифоксина в сравнении с феназепамом при лечении пациентов с расстройствами адаптации (открытое рандомизированное контролируемое исследование). *Рос. психиатрич. журн.* 2010; 1: 74–8.
2. Андрищенко АБ, Бескова ДА, Романов ДВ. Психотерапия генерализованной тревоги (опыт применения Стрезема и Атаракса). *Психич. расстройств. в общ. мед.* 2010; 1: 33–6.
3. Арана Д, Розенбаум Д. *Руководство по психофармакотерапии.* М., 2001.
4. Воронина ТА, Середенин СБ. Перспективы поиска новых анксиолитиков. *Экспер. и клин. фармакол.* 2002; 5: 4–17.
5. Мосолов С.Н. *Основы психофармакотерапии.* М., 1996.
6. Смулевич АБ, Дробижев МЮ, Иванов СВ. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. М., 2005.
7. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 109 (Suppl. 429): 21–7.
8. Anseau M, Dierick M, Buntinx F et al. High prevalence of mental disorders in primary care. *J Affect Disord* 2004; 78 (1): 49–55.
9. Boissier JR, Simon P, Zaczinska M, Fichelle J. Experimental psychopharmacologic study of a new psychotropic drug, 2-ethylamino-6-chloro-4-methyl-4-phenyl-4H-3,1-benzoxazine. *Therapie* 1972; 27 (2): 325–38.
10. Culppepper L. Effective Recognition and Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Primary Care. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2004; 6 (1): 35–41.
11. Demyttenaere K, Bruffaerts R, Posada-Villa J et al. Prevalence, severity, and unmet need for treatment of mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys. *WHO World Mental Health Survey Consortium.* *JAMA* 2004; 291 (21): 2581–90.
12. Dowson C, Laing R, Barraclough R et al. The use of the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *N Z Med J* 2001; 114 (1141): 447–9.
13. Hamon A, Morel A, Hue B et al. The modulatory effects of the anxiolytic etifoxine on GABA receptors are mediated by the β -subunit. *Neuropharmacology* 2003; 45: 293–303.
14. Jackson JL, Houston JS, Hanling SR et al. Clinical Predictors of Mental Disorders Among Medical Outpatients. *Arch Intern Med* 2001; 161: 875–9.
15. Jefferies K, Owino A, Rickards H et al. Psychiatric disorders in inpatients on a neurology ward: estimate of prevalence and usefulness of screening questionnaires. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 414–6.
16. Kessler RC, Berglund P, Demler O et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593–602.
17. Marchesi C, Brusamonti E, Borghi C et al. Anxiety and depressive disorders in an emergency department ward of a general hospital: a control study. *Emerg Med J* 2004; 21: 175–9.
18. Micallef J, Soubrouillard C, Guet F et al. A double blind parallel group placebo controlled comparison of sedative and mnesic effects of etifoxine and lorazepam in healthy subjects. *Fundam Clin Pharmacol* 2001; 15: 209–16.
19. Miovic M, Block S. Psychiatric disorders in advanced cancer. *Cancer* 2007; 110 (8): 1665–76.
20. Nandi A, Beard JR, Galea S. Epidemiologic heterogeneity of common mood and anxiety disorders over the lifecourse in the general population: a systematic review. *BMC Psychiatry* 2009; 9: 31.
21. Nguyen N, Fakra E, Pradel V et al. Efficacy of etifoxine compared to lorazepam monotherapy in the treatment of patients with adjustment disorders with anxiety: a double-blind controlled study in general practice. *Hum Psychopharmacol* 2006; 21 (3): 139–49.
22. Olsson M, Fireman B, Weissman MM et al. Mental disorders and disability among patients in a primary care group practice. *Am J Psychiatry* 1997; 154 (12): 1734–40.
23. Schlichter R, Rybalchenko V, Poisbeau P et al. Modulation of GABAergic synaptic transmission by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine. *Neuropharmacology* 2000; 39: 1523–35.
24. Servani D, Graziani PL, Moysse D et al. Traitement du trouble de l'adaptation avec anxiété: évaluation de l'efficacité et de la tolérance de l'etifoxine par un essai en double aveugle contre produit de référence. *L'Encep Hale* 1998; 24: 569–74.
25. Stark D, Kiely M, Smith A et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life. *J Clin Oncol* 2002; 20 (14): 3137–48.
26. Toft T, Fink P, Oerboel E et al. Mental disorders in primary care: prevalence and co-morbidity among disorders. results from the functional illness in primary care (FIP) study. *Psychol Med* 2005; 35 (8): 1175–84.
27. Verleye M, Schlichter R, Gillardin JM. Interaction of etifoxine with the chloride channel coupled to the GABA receptor complex. *Neuroreport* 1999; 10: 3207–10.
28. Verleye M, Schlichter R, Neliat G et al. Functional modulation of gamma-aminobutyric acid A receptor by etifoxine and allopregnanolone in rodents. *Neuroscience Letters* 2001; 301: 191–4.
29. Verleye M, Pansart Y, Gillardin JM. Effects of etifoxine on ligand binding to GABA receptors in rodents. *Neuroscience Research* 2002; 44: 167–72.
30. Verleye M, Gillardin JM. Effects of etifoxine on stress-induced hyperthermia, freezing behavior and colonic motor activation in rats. *Physiol Behav* 2004; 82 (5): 891–7.
31. Weiser EB. The Prevalence of Anxiety Disorders Among Adults with Asthma: A Meta-Analytic Review. *J Clin Psychol Med Settings* 2007; 14 (4): 297–307.
32. Welfel ER, Ingersoll RE. *Counseling for Adjustment Disorders and Life Stress.* In *The mental health desk reference.* New Jersey, 2001.