

Влияние Афобазола на психо-эмоциональное состояние, мозговое кровообращение и биоэлектрическую активность головного мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт



Кузнецова С. М.

Кузнецова С. М.

ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины», г. Киев

Резюме. На основании комплексного обследования 30 больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, до и после курсового приема препарата афобазол в дозе 10 мг 3 раза в сутки установлено, что афобазол улучшает общее состояние, сон, память, оказывает антитревожное действие. Положительное действие препарата на психоэмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, обусловлено улучшением церебральной гемодинамики, особенно в пораженном полушарии, гармонизацией функционального состояния структур мозга, генерирующих основные ритмы ЭЭГ.

Ключевые слова: афобазол, ишемический инсульт, психо-эмоциональное состояние, церебральная гемодинамика, биоэлектрическая активность головного мозга.

Резюме. На основі комплексного обстеження 30 хворих похилого віку, які перенесли ішемічний інсульт в каротидному басейні, до та після курсового прийому препарату афобазол в дозі 10 мг тричі на добу встановлено, що афобазол покращує загальний стан, сон, пам'ять, має протитревожну дію. Позитивний вплив препарату на психоемоційний стан хворих на інсульт зумовлений покращенням церебральної гемодинаміки, особливо в ураженій півкулі, гармонізацією функціонального стану структур мозку, які генерують основні ритми ЕЕГ.

Ключові слова: афобазол, ішемічний інсульт, психоемоційний стан, церебральна гемодинаміка, біоелектрична активність головного мозку.

Afobasol effect on mental and emotional state, brain blood circulation and bioelectrical activity in older patient after ischemic stroke

Kuznetsova S. M.

Resume. Based on a complex inspection of 30 elderly patients who have had ischemic stroke in the carotid before and after intakes afobazol 10 mg 3 times per days found that afobazol improves the general condition, improves sleep, memory, provides antianxious action. The positive effect of the drug on the psycho-emotional condition of patients with stroke caused due to improved cerebral hemodynamics, especially in the affected hemisphere, the harmonization of the functional state of brain structures that generate the basic rhythm of EEG.

Key words: afobazol, ischemic stroke, psycho-emotional condition, cerebral hemodynamics, electrical activity of the brain.

Тревожно-депрессивные расстройства являются наиболее распространенными (до 90 %) формами психоэмоциональных нарушений у больных, перенесших инсульт. Эти нарушения ведут к дезадаптации больных, сужают диапазон их участия в процессах реабилитации, снижают качество жизни, ухудшают течение и прогноз основного заболевания [14, 17].

Патогенез депрессивно-тревожных расстройств у больных с цереброваскулярными заболеваниями достаточно сложен и обусловлен функционально-биохимическим дисбалансом различных нейромедиаторных систем, который

формируется в результате ишемического каскада [11]. Структура этого каскада характеризуется энергетическим дефицитом, глутамато-кальциевой интоксикацией, повреждением мембран нейронов, оксидантным стрессом [12]. Важным звеном в патогенезе психо-эмоциональных нарушений у больных инсультом является дисбаланс в ГАМК-эргической системе [4]. Именно нарушения ГАМК-зависимых процессов в ЦНС опосредуют дисфункцию адренергических, серотонинергических систем и пептидных факторов, которые в последствие и определяют степень и тип мнестических и эмоциональных нарушений [5, 18, 19].

Сложность патогенеза и полимодальность клинических проявлений эмоциональных нарушений определяет необходимость адекватного применения лекарственных средств, корригирующих эти нарушения.

Принимая во внимание роль ГАМК-эргических механизмов в формировании тревоги, базовая патогенетическая теория предусматривает применение препаратов ГАМК-эргического действия [15].

Препаратами, стимулирующими ГАМК-эргические процессы в мозге, являются анксиолитики. Анксиолитики активируют тормозные процессы в мозге стимулируя ГАМК-эргические процессы [3]. Большинство анксиолитиков действуют на ГАМК-А-рецепторные комплексы, включающие участки для ГАМК бензодиазепинов, барбитуратов [2, 9].

«Класические» анксиолитики — бензодиазепины, связываясь со специфическими бензодиазепиновыми сайтами повышают связывание ГАМК с ГАМК-специфическими сайтами и таким образом стимулируют ГАМК-эргическую медиацию. Бензодиазепины оказывают выраженное противотревожное и антифобическое действие, что и определило их применение в лечении тревожных состояний различной этиологии [10].

Однако, обладая выраженными противотревожными свойствами, бензодиазепины вызывают излишнюю седацию, миорелаксацию и не могут применяться более двух месяцев из-за развития лекарственной зависимости, что ограничивает терапевтическое применение этих лекарств [1, 6].

В связи с этим, в последние десятилетия разрабатывается концепция адекватных противотревожных препаратов, которые должны устранять патологическую тревогу, уменьшать нервное напряжение не вызывая побочных эффектов и привыкания. К таким препаратам относится Афобазол — производное 2 меркаптобензимидазола [7, 10].

Афобазол разработан в НИИ фармакологии РАМН на основе оригинальной фармакологической концепции анксиолитического эффекта, а также представлений о новой нейрхимической мишени фармакологической коррекции эмоционально-стрессовых реакций [8]. Афобазол не является агонистом бензодиазепинового рецептора, что является инновационной составляющей его механизма действия. В то же время афобазол препятствует развитию мембранозависимых изменений в ГАМК-бензодиазепиновом рецепторном комплексе, наблюдаемых при формировании тревоги и эмоционально-стрессовых реакций и приводящих к снижению

доступности бензодиазепинового рецепторного участка к соответствующему лиганду [13]. Афобазол обладает сочетанием отчетливого анксиолитического, вегетостабилизирующего и умеренно выраженного активирующего свойств. Анксиолитическое действие афобазола не сопровождается гипноседативными эффектами (седативное действие выявляется у афобазола в дозах, в 40-50 раз превышающих ED50 для анксиолитического действия) [16]. У препарата отсутствуют миорелаксические свойства, негативное влияние на показатели памяти и внимания. При его применении не формируется лекарственная зависимость и не развивается синдром отмены. Терапевтический эффект афобазола начинает проявляться уже с первых дней лечения, достигая клинически значимого уровня к концу второй недели терапии. Больные становятся спокойнее, отмечают что «справляются» с тревогой [20, 21]. В отличие от бензодиазепинов, действие которых проявляется, в основном, в редукции соматической тревоги, при применении афобазола отмечается не только редукция соматических эквивалентов тревоги, но и когнитивных [9].

Важной особенностью афобазола является отсутствие у препарата свойств, определяющих развитие синдрома «отмены» при резком прекращении лечения. Это выгодно отличает афобазол от традиционных анксиолитиков-бензодиазепинов и позволяет использовать его длительное время в соответствии со стандартами терапии генерализованной тревоги. Несмотря на то, что афобазол уже широко применяется для лечения больных с тревожными нарушениями, изучение его возможных механизмов влияния продолжается [3].

Целью настоящей работы было провести комплексный анализ влияния афобазола на клиничко-психологическое состояние, мозговое кровообращение и структуру биоэлектрической активности головного мозга у больных, перенесших ишемический инсульт, и на основании полученных результатов обосновать целесообразность применения афобазола в системе реабилитации этой категории больных.

Объект обследования

30 больных пожилого возраста (средний возраст $67,4 \pm 2,9$ лет), перенесших ишемический инсульт в каротидном бассейне, до 1 года после острого периода. Больные были разделены на подгруппы по принципу полушарной локализации ишемического очага: 16 пациентов с локализацией очага в правом полушарии и 14 — в левом полушарии.

Методы исследования

Клинико-неврологический осмотр, анализ состояния церебральной гемодинамики в экстра- и интракраниальных сосудах каротидного бассейна на приборе EnVisor (PHILIPS), анализ биоэлектрической активности головного мозга на 16-ти канальном электроэнцефалографе Neurofax EEG-1100 (Nihon Kohden, Япония). При формализованной оценке результатов исследования использовали батарею психометрических шкал: шкала тревоги Гамильтона (HARS), геронтологическая шкала тревоги и депрессии, тест Мини — Ментал (MMSE), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HAD). Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием критерия Стьюдента и непараметрического метода — χ^2 . При оценке достоверности полученных результатов был принят уровень значимости $p \leq 0,05$.

Методика лечения

После проведения общеклинического, неврологического и нейропсихологического обследования, анализа состояния церебральной гемодинамики и биоэлектрической активности головного мозга, больные получали афобазол в дозе 10 мг (1 таблетка) три раза в день после еды в течение 30 дней. С целью достижения достоверных результатов исключался прием препаратов, обладающих психотропной и антидепрессантной активностью, а также сосудистых, ноотропных, антиоксидантных препаратов. По завершении курса лечения проводилось повторное комплексное обследование.

Результаты и обсуждение.

При осмотре больные предъявляли жалобы на раздражительность, тревогу, снижение настроения, головные боли, головокружения. Больные были недовольны качеством сна, так как трудно было заснуть, а также часто просыпались в течении ночи. После курса афобазола жалобы на плохое настроение, головные боли, тревогу были достоверно реже (табл. 1). При неврологическом осмотре наряду с остаточными

явлениями перенесенного ишемического инсульта в каротидном бассейне (различной степени выраженности гемипарезы, гемигипестезии, наличие патологических стопных рефлексов, изменения тонуса мышц) отмечались изменения, свидетельствующие о наличии вегетативной дисфункции: гиперемия шеи, лица (50 %), генерализованная потливость (24 %).

Под влиянием афобазола у больных отмечалось уменьшение жалоб и положительная динамика субъективных компонентов тревоги. У больных улучшалось самочувствие, качество сна, уменьшалась частота ночных пробуждений, сновидений, снижалась тревога, вегетативная дисфункция, улучшалось самочувствие.

По данным теста MMSE у больных с право- и левополушарным инсультом под влиянием афобазола статистически достоверно улучшается ориентация и восприятие. При локализации ишемического очага в правом полушарии улучшается также внимание и память (табл. 2)

При локализации ишемического очага как в правом, так и в левом полушарии у больных уменьшается психологическая и соматическая тревога по двум шкалам: HAD и Гамильтона (табл. 3, 4).

Таблица 1

Динамика жалоб, предъявляемых больными, перенесшими инсульт, до и после курса афобазола, %

Жалобы	До лечения	После лечения
Головные боли	93	50
Головокружения	86,6	53,6
Повышенная утомляемость	100	50
Плохое настроение	100	50
Раздражительность	90,3	60,6
Нарушение сна	93	60,6
Повышенная потливость	53,3	40

Таблица 2

Динамика результатов тестирования по шкале MMSE у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием лечением афобазолом

Показатель	Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ориентация	7,07±0,7	9,2±1,3*	6,5±0,9	9,0±0,4*
Восприятие	2,5±0,2	3,0±0,00001*	2,5±0,2	3,0±0,00001*
Внимание	3,5±0,5	4,9±0,2*	4,1±0,5	4,8±0,1
Память	1,4±0,3	2,7±0,5*	2,2±0,2	2,9±0,1
Речь	8,2±0,2	9,1±0,8	8,6±0,3	9,5±0,2

Анализ состояния церебральной гемодинамики у больных, перенесших ишемический инсульт, до и после курсового приема афобазола показал увеличение ЛССК в интракраниальных сосудах каротидного бассейна (табл. 5, 6). Так, у больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии увеличивается ЛССК в ПМА в ЗМА пораженного каротидного бассейна. У больных с левополушарным инсультом под влиянием курсового приема афобазола увеличивается ЛССК в левых ПМА и СМА.

Примечание для таблицы 1-6: * — статистически достоверно ($p < 0,05$)

Таким образом, под влиянием афобазола улучшается церебральная гемодинамика в пораженном полушарии и более выраженный гемодинамический эффект у больных при локализации ишемического очага в левом полушарии.

Под влиянием афобазола происходит и реорганизация частотно-амплитудных параметров основных ритмов ЭЭГ. У больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии статистически достоверно снижается интенсивность в диапазоне дельта-ритма в центральных (до лечения $1,4 \pm 0,01$,

Таблица 3

Динамика показателей шкалы HAD у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием лечением афобазолом

Показатель	Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Психологическая тревога	13,2±0,9	7,07±0,5*	11,9±1,01	5,2±0,9*
Соматическая тревога	9,4±0,8	6,3±5,5*	7,2±0,6	5,5±1,4*

Таблица 4

Динамика показателей шкалы Гамильтона у больных, перенесших ишемический инсульт, под влиянием лечением афобазолом

Показатель	Больные с локализацией ишемического очага в правом полушарии		Больные с локализацией ишемического очага в левом полушарии	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Психологическая тревога	26,9±2,8	14,2±5,2*	25,8±4,8	12,3±1,2*
Соматическая тревога	17,3±1,5	9,2±5,2*	14,8±1,4	9,9±1,5*

Таблица 5

Динамика ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в правом полушарии, до и после лечения афобазолом

Сосуды	Сосуды интактного каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов		Сосуды пораженного каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	69,6±3,5	72,9±9,8	61,4±2,7	58,3±9,0
ВСА	67,4±7,5	72,6±7,6	55,2±6,0	57,4±6,3
ПА	37,6±2,4	40,7±9,0	33,8±2,2	36,6±8,9
ПМА	70,6±5,1	72,8±9,5	67,5±4,7	77,3±5,1*
СМА	81,0±7,3	85,4±7,9	77,8±4,9	78,9±5,7
ЗМА	43,1±3,4	47,7±2,7	35,6±2,5	42,3±5,4*
БА			37,2±3,5	41,3±11,4

Таблица 6

Динамика ЛССК у больных, перенесших ишемический инсульт с локализацией очага в левом полушарии, до и после лечения афобазолом

Сосуды	Сосуды интактного каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов		Сосуды пораженного каротидного и вертебро-базиллярного бассейнов	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
ОСА	67,8±4,8	71,1±7,1	75,3±4,8	71,2±8,3
ВСА	55,0±4,1	54,0±5,6	63,4±5,3	57,6±5,7
ПА	35,1±3,4	35,5±4,2	36,7±2,9	34,0±3,9
ПМА	66,9±7,5	58,8±1,1	82,2±6,8	92,7±5,2*
СМА	85,9±6,1	87,0±4,2	85,4±4,4	94,3±6,5*
ЗМА	44,6±3,9	45,0±5,6	43,1±3,2	46,2±3,9
БА			50,0±3,3	53,3±3,04

после — $1,1 \pm 0,06$ мкВ), височных (до лечения $0,9 \pm 0,01$, после — $0,6 \pm 0,03$ мкВ) и затылочных ($1,2 \pm 0,01$ и $0,8 \pm 0,04$ мкВ соответственно) областях пораженного полушария и в диапазоне тета-ритма в височных областях пораженного (до лечения $0,8 \pm 0,01$, после — $0,6 \pm 0,03$ мкВ) и затылочных ($1,04 \pm 0,1$ и $0,9 \pm 0,5$ мкВ соответственно) областях интактного полушария (рис. 1). Афобазол у правополушарных больных также вызывает увеличение интенсивности в диапазоне альфа-2-ритма в затылочной области пораженного (до лечения $1,1 \pm 0,01$, после — $1,3 \pm 0,09$ мкВ) и интактного ($1,1 \pm 0,01$ и $1,3 \pm 0,09$ мкВ соответственно) полушарий на фоне увеличения частоты альфа-ритма в центральной (до лечения $8,6 \pm 0,02$, после — $9,2 \pm 0,05$ мкВ) и височной ($9,5 \pm 0,02$ и $10,5 \pm 0,06$ мкВ соответственно) областях пораженного полушария (рис. 2).

У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии курсовой прием афобазола вызывает снижение интенсивности в диапазоне дельта-ритма в височной (до лечения $0,9 \pm 0,02$, после — $0,7 \pm 0,01$ мкВ) и затылочной ($0,9 \pm 0,01$ и $0,7 \pm 0,08$ мкВ соответственно) области пораженного полушария и в височной области интактного (до лечения $0,9 \pm 0,02$, после — $0,7 \pm 0,01$ мкВ), а также тета-ритма в пораженном полушарии в височной (до лечения $0,9 \pm 0,02$, после — $0,7 \pm 0,09$ мкВ) и затылочной (до лечения $1,3 \pm 0,02$, после — $0,9 \pm 0,01$ мкВ) областях и в затылочной области интактного полушария ($1,3 \pm 0,02$ и $1,1 \pm 0,01$ мкВ соответственно) (рис. 1).

В отличие от больных с локализацией ишемического очага в правом полушарии у больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии увеличивается интенсивность в диапазоне как альфа-1-ритма, так и альфа-2-ритма (рису. 2). Так, интенсивность альфа-1-ритма увеличивается в интактном полушарии в центральной (до лечения $1,8 \pm 0,03$, после — $2,01 \pm 0,05$ мкВ) и затылочной ($2,1 \pm 0,04$ и $2,5 \pm 0,07$ мкВ соответственно) областях, альфа-2-ритма — в лобной области пораженного полушария (до лечения $0,9 \pm 0,01$, после — $1,1 \pm 0,01$ мкВ) и затылочной (до лечения $1,3 \pm 0,02$, после — $1,7 \pm 0,02$ мкВ) и височной ($1,04 \pm 0,03$ и $1,2 \pm 0,03$ мкВ соответственно) областях интактного полушария. У больных с локализацией ишемического очага в левом полушарии как и у больных с локализацией в правом полушарии увеличивается частота альфа-ритма в височной (до лечения $9,7 \pm 0,04$, после — $11,2 \pm 0,03$ мкВ) и затылочной ($9,1 \pm 0,01$ и $10,0 \pm 0,01$ мкВ соответственно) областях пораженного полушария (рис. 3).

Итак, афобазол у больных с локализацией ишемического очага как правом, так и в левом

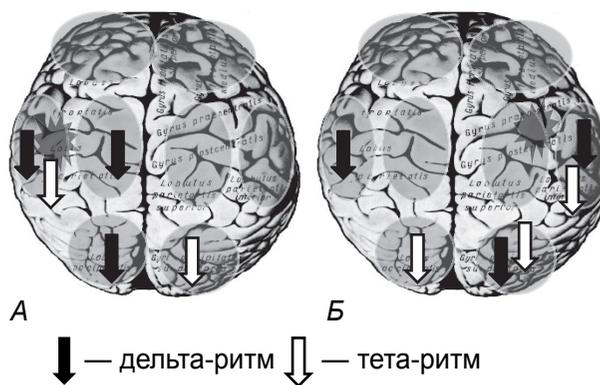


Рис. 1
Динамика интенсивности в диапазоне медленных ритмов (дельта и тета-ритма) у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии под влиянием курсового лечения препаратом афобазол.

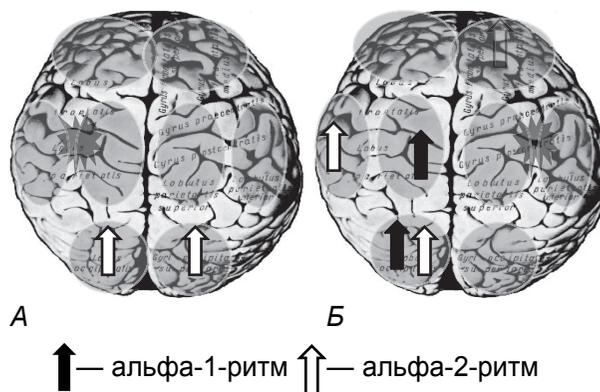


Рис. 2
Динамика интенсивности в диапазоне альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии под влиянием курсового лечения препаратом афобазол.

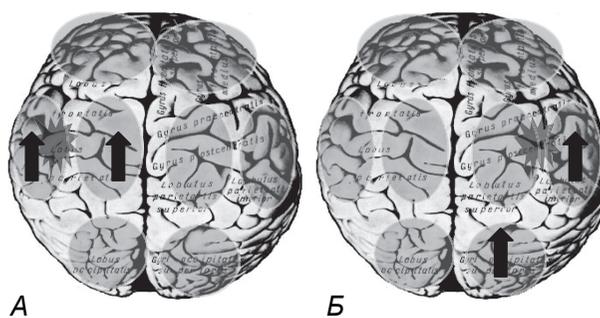


Рис. 3
Динамика частоты альфа-ритма у больных, перенесших ишемический инсульт, с локализацией очага в правом (А) и левом (Б) полушарии под влиянием курсового лечения препаратом афобазол.

полушарии снижает интенсивность в диапазоне дельта- и тета-ритмов и увеличивает в диапазоне альфа-ритма на фоне увеличения частоты альфа-ритма в пораженном полушарии.

На рис. 1–3 представлена направленность статистически достоверных (↓ — снижение, ↑ — повышение) изменений интенсивности в диапазоне основных ритмов ЭЭГ.

Таким образом, у больных пожилого возраста в восстановительном периоде инсульта афобазол улучшает общее состояние, уменьшает интенсивность и частоту основных жалоб, улучшает сон, память, оказывает антитревожное действие. Положительное действие афобазола на психоэмоциональное состояние больных, перенесших инсульт, обусловлено улучшением церебральной гемодинамики, особенно в пораженном полушарии, гармонизацией функционального состояния структур мозга, генерирующих основные ритмы ЭЭГ.

Выводы:

1. У больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, афобазол улучшает

общее состояние, сон, уменьшает соматическую и психологическую тревогу, улучшает ориентацию, восприятие, память.

2. Под влиянием афобазола у больных, перенесших ишемический инсульт, улучшается церебральная гемодинамика преимущественно в интракраниальных сосудах пораженного полушария.
3. Афобазол у больных, перенесших ишемический инсульт, оказывает гармонизирующее влияние на биоэлектрическую активность головного мозга, что характеризуется уменьшением интенсивности в диапазоне медленных ритмов (дельта- и тета-) и увеличением интенсивности и частоты альфа-ритма в общей структуре ЭЭГ.
4. Комплексное положительное влияние афобазола на психо-эмоциональную сферу, церебральную гемодинамику и биоэлектрическую активность головного мозга у больных пожилого возраста, перенесших ишемический инсульт, дает основание рекомендовать его включение в систему реабилитации больных этой категории.

Література

1. Бородин В. И. Побочные эффекты транквилизаторов и их роль в пограничной психиатрии // Психиатр. и психофармакол. — 2000. — № 3. — С. 72–74.
2. Бурчинский С. Г. Нові аспекти фармакотерапії психосоматичної патології // Ліки. — 2004. — № 5–6. — С. 28–32.
3. Воронина Т. А., Середенин С. Б. Перспективы поиска новых анксиолитиков // Эксп. клин. фармакол. — 2002. — № 5. — С. 4–17
4. Калуев А. В. Проблемы изучения стрессорного поведения. — К.: Центр физиолого-биохимических проблем, 1998. — 133 с.
5. Лапин И. П. Нейрохимическая мозаика тревоги и индивидуализация психофармакологии // Тревога и обсессии. — М.: Изд. РАМН, 1998. — С. 12–20.
6. Лоуренс Д. Р., Бенитт П. Н. Побочные эффекты лекарственных веществ // Клиническая фармакология: В 2 т. / Пер. с англ. — М.: Медицина, 1993. — Т. 1 — С. 254–294. — Т. 2. — С. 54–80
7. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Чумаков Д. В. и др. Новый селективный анксиолитик Афобазол // Журн. неврол. психиат. — 2005. — Т. 105, № 4. — С. 35–40.
8. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Чумаков Д. В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика Афобазола // Эксп. и клин. фармакол. — 2001. — Т. 64, № 2. — С. 15–19.
9. Незнамов Г. Г., Сюняков С. А., Чумаков Д. В. и др. Новый анксиолитик Афобазол: результаты сравнительного клинического исследования с диазепамом при генерализованном тревожном расстройстве // Психиатр. и психофармакотер. (экстравыпуск). — 2006. — С. 17–23.
10. Середенин С. Б., Воронина Т. А., Незнамов Г. Г. и др. Фармакогенетическая концепция анксиоселективного эффекта // Вестн. РАМН. — 1998. — № 11. — С. 3–9.
11. Скворцова В. И., Епифанов В. А. Нарушение мозгового кровообращения // Медицинская реабилитация. — М.: Медпресс-информ, 2005. — с.75–91
12. Суслина З. А. Очерки ангионеврологии // Москва. — 2005. — 359 с.
13. Чумаков Д. В., Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола, Дисс к. м. н., 2004
14. Яхно Н. Н., Виленский Б. С. Инсульт как медико-социальная проблема // Русский медицинский журнал. — 2005. — Т.13, № 12. — С. 807–815.
15. Geyer J. D., Gomez C. R. Stroke. A practical approach // Lippincott Williams&Wilkins. — 2009. — 361 p.
16. Kolotilinskaya N. V., Badyshov B. A., Makhnycheva A. L. et al. Phase-I investigation of selective anxiolytic afobazole// European Neuropsychopharmacology, Moscow, S161, 2005
17. Liebeskind D. S. Therapeutic strategies in cerebral ischemia // Oxford Clinical publishing. — 2011. — 152 p.
18. Nutt D. Imaging receptors in human anxiety // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2004. — V. 7, suppl. 1. — P. 17.
19. Redoux L. Neurotransmitter basis of anxiety // Anxiety: basic and clinical research. — N. Y.: Hammerworth Press, 2001. — P. 36–50.
20. Syunyakov S. A., Chumakov D. V., Mametova L. E. New selective anxiolytic afobazole: profile and efficiency for treatment of different structures of anxiety disorders// European Neuropsychopharmacology, Moscow, S167, 2005
21. Yarkova M. A., Anxiolytic properties of afobazol in comparizin with diazepam // S145, 2005.