

## Купирование алкогольного абстинентного синдрома (исследование эффективности и переносимости афобазола)

**КОЖИНОВА Т.А.**

к.м.н., с.н.с. отдела психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости Московского НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва

**ГОФМАН А.Г.**

д.м.н., профессор, рук. отдела психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости Московского НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва

**ВАРФОЛОМЕЕВА Ю.Е.**

к.м.н., с.н.с. отдела психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости Московского НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва

**ШЕВЕЛЕВА О.С.**

к.м.н., врач-психиатр отдела психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости Московского НИИ психиатрии Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию, Москва

*В результате изучения влияния препарата афобазол на клинику алкогольного абстинентного синдрома (ААС) установлена высокая эффективность и хорошая переносимость этого препарата. Афобазол смягчает течение ААС, активно воздействуя на психоневрологическую и соматовегетативную симптоматику острого периода.*

**А**лкоголизм остается в России наиболее распространенным видом аддиктивных состояний. Одной из актуальных задач в терапии больных алкогольной зависимостью является эффективное купирование ААС. Известно, что подходы к интенсивной терапии абстинентных состояний в значительной степени отработаны и успешно используются. Несмотря на это, комплекс патологических расстройств, таких, как влечение к алкоголю, аффективные, диссомнические, соматовегетативные и неврологические нарушения субъективно тяжело переживаются пациентами и, порой, препятствуют достижению терапевтических ремиссий. Поэтому актуальность усовершенствования терапии, эффективно воздействующей на различные стороны патогенеза указанных нарушений, в том числе новыми современными препаратами сохраняется и на сегодняшний день.

Многолетнее и разнообразное использование транквилизаторов в наркологии показало их широкие терапевтические возможности, в первую очередь, на этапе купирования абстинентных явлений и запойных состояний. К отрицательным проявлениям клинического действия бензодиазепинов на этапе купирования ААС являются угнетение моторных и когнитивных функций, появление резко выраженной слабости, вялости, атаксии, дневной сонливости с ощущением разбитости. Особенно заметно негативное влияние производных бензодиазепина при сопутствующих тяжелых соматических и неврологических заболеваниях. Кроме того, отмечается изменение толерантности к бензодиазепинам при длительном их применении и, как следствие, развитие привыкания и болезненного пристрастия.

Учитывая вышеизложенное, необходимо говорить о целесообразности введения в клиническую практику новых селективных анксиолитиков с хорошей переносимостью, низкой токсичностью, благоприятным профилем взаимодействия с другими лекарственными средствами, применение которых не сопровождается явлениями лекарственной зависимости и синдромом отмены.

Одним из таких, с нашей точки зрения, перспективных препаратов, который может быть использован с целью купирования ААС, является афобазол.

У препарата отсутствуют эффекты, присущие производным бензодиазепина — седативный, миорелаксанта́ный и противосудорожный, не было отмечено негативного влияния на когнитивные функции [4, 8]. В отличие от бензодиазепинов, у афобазола показано наличие активирующего компонента, позитивное влияние на некоторые психофизиологические показатели (сенсомоторное реагирование, координация, внимание, кратковременная зрительная память), хотя препарат не обладает свойствами психомоторного стимулятора [6]. Данные клинических исследований, полученные различными авторами, подтверждают наличие селективного аксиолитического эффекта с мягким активизирующим действием при отсутствии седативных побочных влияний, быстрое начало действия (достоверный терапевтический эффект регистрируется с 3—7-го дня лечения), высокую степень безопасности [10—12].

Таким образом, принимая во внимание литературные данные, представлялось весьма перспективным изучение возможности применения афобазола в терапии больных алкоголизмом.

### Цель и задачи исследования:

- изучение эффективности и возможности применения препарата афобазол в качестве средства купирования ААС у лиц, страдающих алкогольной зависимостью;
- оценка безопасности афобазола в отношении развития побочных эффектов.

Вид исследования: открытое сравнительное клинико-фармакологическое.

Критерии включения: в исследование включено 50 пациентов, отвечающих следующим критериям:

- возраст от 20 до 60 лет;
- наличие алкогольной зависимости средней степени тяжести и ААС в соответствии критериям МКБ-10: F 10.2 и F 10.3;
- длительность ААС не более суток;

- отсутствие сопутствующей острой психотической симптоматики и тяжелой неврологической патологии;

- наличие информированного согласия;

Критерии исключения:

- тяжелые, декомпенсированные или нестабильные соматические заболевания (любые заболевания или состояния, которые угрожают жизни больного или ухудшают прогноз);

- больные в терминальных состояниях;

- больные с установленным диагнозом цирроза печени;

- больные с психическими заболеваниями шизофренического спектра;

- непереносимость исследуемого препарата;

- беременность и лактация;

- одновременное участие в другом клиническом исследовании.

### Характеристика клинической группы больных и сопутствующая терапия

Всего в исследование было включено 50 больных (43 мужчин и 7 женщин). Основная группа включала 30 пациентов, среди них 20 человек получали афобазол по 2 табл. (20 мг) 3 раза в сутки и 10 пациентов по 1 табл. (10 мг) 3 раза в сутки на фоне стандартной дезинтоксикационной терапии. Суточная доза составляла от 30 мг до 60 мг. В исследование также входила группа больных из 20 пациентов, которым проводилась терапия седуксеном в форме внутривенных и внутримышечных инъекций 0,5%-ного раствора до 20–30 мг в сутки на фоне стандартной дезинтоксикации.

Данная выборка, учитывая особенности отделения (отделение психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости), была сформирована из пациентов, страдающих алкогольной зависимостью средней степени с признаками ААС, поступающих на стационарное лечение в отделение психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии Росздрава. В исследование не включали больных с признаками манифестной шизофрении, органического поражения ЦНС, аффективной патологии в фазе обострения, личностными расстройствами возбужденного круга, а также пациентов с тяжелой степенью ААС.

У 50 обследованных пациентов в анамнезе отмечались следующие психические расстройства:

- резидуально-органическая недостаточность ЦНС травматического и сосудистого генеза — 6 больных (12%);

- аффективное расстройство тревожно-тоскливого монополярного круга вне фазы обострения — 9 больных (18%);

- шизотипическое расстройство со склонностью к нечетко очерченным аффективным колебаниям — 4 больных (8%)

- невротическое развитие — 2 больных (4%).

Сравнение проводилось между группами, включенными в исследование, а также с контрольной группой, включающей 41 чел. (сформированной при ранее проводившихся научных работах), которые получали стандартную дезинтоксикационную терапию — внутривенное капельное введение 400 мл изотонического раствора натрия хлорида, 10 мл 25%-ного раствора сульфата магнезии, 4 мл витамина С, внутримышечные инъекции витаминов группы В.

Возрастные и анамнестические данные о больных основной и контрольной групп представлены в табл. 1.

В основной группе больных, получавших афобазол, а также в контрольных у четырех больных пьянство носило постоянный (ежедневный) характер.

Возраст пациентов основной группы, получавших афобазол, колебался от 26 до 60 лет. Преобладали больные мужского пола (86%) в возрасте от 35 до 51 года. Модальный класс представлен возрастом 43,3 года (в среднем  $M_i = 43,3 \pm 8,6$  года).

Длительность заболевания составляет 9,4 года (в среднем  $M_i = 9,4 \pm 6,7$  года), т.е. охватывает срок при частоте встречаемости 50 % от 4 до 15 лет.

Длительность существования ААС в данном распределении измеряется сроком от 2 до 30 лет. Преобладают больные с сформированным ААС в течение последних 5–15 лет. Модальный класс ( $M_o$ ) = 9,4 года (в среднем  $M_i = 9,4 \pm 6,7$  года).

Продолжительность последнего запоя колебалась от 2 до 30 дней. У четырех пациентов пьянство носило постоянный (практически ежедневный) характер. При частоте встречаемости 50% выборки  $M_o = 8,0$  дней (в среднем  $M_i = 8,0 \pm 6,5$  дня).

Таблица 1

Характеристика больных по возрастным и анамнестическим показателям

Данные анамнеза	Афобазол	Седуксен	Контроль
Возраст больных (годы)	43,3±8,6 (26–60)	43,5±10,4 (24–58)	39,3±7,8 (25–59)
Длительность заболевания (годы)	12,6±7,0 (4–33)	15,6±8,7 (3–37)	11,7±6,5 (5–30)
Длительность существования похмельного синдрома (годы)	9,4±6,7 (2–30)	8,5±4,6 (1–19)	6,7±7,3 (2–20)
Продолжительность последнего запоя (дни)	8,0±6,5 (2–30)	8,7±3,1 (2–30)	9,3±3,8 (3–20)
Доза алкоголя в период последнего запоя в пересчете на водку (литры)	0,7±0,26 (0,4–1,5)	0,6±0,2 (0,35–1,2)	0,76±0,09 (0,4–1,5)
Число больных в группе	30	20	41

Индивидуальная доза употребляемого алкоголя колебалась от 0,4 до 1,5 литров водки в сутки. Среднестатистическая величина  $M_0$  составляла 0,7 л (в среднем  $M_1 = 0,7 \pm 0,26$  л).

Как следует из табл. 1, статистически достоверных различий по возрастным и анамнестическим показателям в основных и контрольной группах не выявлено, что делает их сопоставимыми (все классы представлены равномерно).

### Схема проведения и дизайн исследования

Больные, включенные в исследование, учитывая временную динамику состояния, наблюдались в течение первых 5 дней существования ААС с момента поступления в отделение. В первые сутки афобазол в стандартной дозе назначался сразу после проведения клинического исследования, а в дальнейшем — 3 раза в сутки (утро, обед, вечер) после еды.

Стандартизация исследования обеспечивалась использованием протоколов исследований. Первое обследование больного проводилось до назначения терапии. Проводилась прогностическая оценка тяжести ААС (легкая-средняя-тяжелая). Все анамнестические сведения и данные ежедневного обследования пациентов заносились в протоколы для последующего статистического анализа.

Выборку, сформированную путем рандомизации, составили 30 больных с признаками ААС в рамках алкогольной зависимости средней степени по формализованным критериям DSM-IV и МКБ-10, поступивших на стационарное лечение в отделение психических расстройств, осложненных патологическими формами зависимости, Московского НИИ психиатрии.

По начальной установке психометрическая оценка уровня тревоги и депрессии в структуре ААС у больных алкогольной зависимостью осуществлялась с помощью шкал тревоги (HARS) и депрессии (HDRS) Гамильтона, что оказалось абсолютно неинформативным в плане оценки тяжести состояния и эффективности проводимой терапии. Это объясняется тем, что шкала Гамильтона, с одной стороны, охватывает лишь узкий спектр аффективной симптоматики в структуре ААС, в ограниченной степени определяющей тяжесть состояния, а с другой, полным несоответствием критериев тревоги депрессии симптоматике ААС. ААС формируется у лиц, страдающих алкогольной зависимостью после длительного систематического приема этанолсодержащих напитков, возникает через несколько часов после употребления спиртного и характеризуется комплексом соматовегетативных, неврологических и психических нарушений. Такие проявления ААС, как тревожно-тоскливое настроение, расстройства памяти, внимания, снижение уровня и продуктивности мышления, дрожание рук, век, языка, головы, всего тела, понижение тонуса мышц, гиперрефлексия, миоклонии, тахикардия, тахипноэ, неприятные ощущения в голове и теле, расстройства сна и другие, существуют лишь ограниченное время и не являются психопатологическими критериями депрессивного синдрома, оцениваемого клиническими шкалами, в том числе шкалами тревоги и депрессии Гамильтона.

Шкала тревоги Гамильтона наиболее приближена к реальной оценке состояния больных, страдающих алко-

гольной зависимостью, но и она не отражает реальной психопатологической картины, так как соматовегетативные и неврологические признаки ААС — это не соматоформный уровень тревожных расстройств в изначальном понятии, а проявления синдрома, имеющие совершенно иной генез.

В дальнейшем тестирование соматоневрологических и психических проявлений ААС проводилось ежедневно в течение 5 дней исследования с использованием специальных баллированных анкет, включающих 12 основных симптомов ААС по сравнению с контрольной группой и оценить эффективность терапии афобазолом. Для обеспечения стандартизации исследования использовался трехбалльный глоссарий по определению выраженности отдельных проявлений ААС и общей тяжести состояния, разработанный на базе отделения наркологии Московского НИИ психиатрии.

### Методы исследования

Использовались клинический, клинко-психопатологический, клинко-фармакологический и статистический методы исследования. Для стандартизации исследования, количественной оценки выраженности отдельных симптомов, а также общей тяжести состояния использовались индивидуальные оценочные карты, включающие 12 основных, наиболее значимых симптомов ААС. Статистический анализ достоверности различий усредненных показателей в основной и контрольной группах больных проводился с помощью непараметрических (критерий Вилкоксона-Манна-Уитни) и параметрических (критерий Фишера) критериев для распределений, отличающихся от нормального. Разница между показателями признавалась достоверной при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследований

При сравнении скорости купирующего эффекта афобазола в отношении отдельных симптомов ААС с эффективностью седуксена были получены следующие результаты.

Как следует из табл. 2, в данной выборке больных афобазол по силе купирующего воздействия на соматоневрологическую и аффективную симптоматику ААС не уступает широко используемому в наркологической практике транквилизатору седуксену. Однако дать оценку сравнительной эффективности афобазола в отношении отдельных симптомов ААС по имеющейся выборке затруднительно, так как по всем позициям отмечается перекрестный эффект (сильнее — слабее), показатели не достигают степени достоверных различий.

Необходимо подчеркнуть, что при терапии афобазолом у больных отсутствовала присущая пациентам, получавшим седуксен, дневная сонливость и моторно-идеаторная заторможенность. Это является несомненным преимуществом изучаемого препарата. Данные клинического обследования больных, получавших афобазол, в основном совпадали с их субъективной оценкой своего состояния: достаточно быстро купировалась тревожность, уменьшалась напряженность, появлялось ощущение расслабленности, улучшалось качество сна, исчезали кошмары и сны алкогольного содержания. Значительно быс-

Продолжительность существования ведущих симптомов острого периода ААС у пациентов, получавших терапию афобазолом и седуксеном (в днях)

Симптомы ААС	Афобазол	Седуксен	Достоверность различий
Тревога	2,9±0,4	2,5±1,2	Не достоверно
Пониженное настроение	3,7±1,0	3,4±1,5	Не достоверно
Влечение к алкоголю	2,8±1,1	2,3±0,9	Не достоверно
Нарушение засыпания	3,4±0,6	3,2±1,5	Не достоверно
Поверхностный сон	3,0±0,8	2,9±1,4	Не достоверно
Тремор	3,6±1,4	4,0±1,0	Не достоверно
Атаксия в пробе Ромберга	2,9±0,1	3,0±1,5	Не достоверно
Тахикардия	3,4±1,3	3,5±1,4	Не достоверно
Повышение АД	2,9±1,2	3,5±1,5	Не достоверно
Понижение аппетита	2,9±1,1	2,6±1,2	Не достоверно
Жажда	2,5±0,8	2,7±0,9	Не достоверно
Потливость	2,4±1,0	2,8±1,6	Не достоверно
Число больных в группе	30	20	

трее, чем у пациентов, находившихся на терапии седуксеном, редуцировались слабость, вялость, ощущение разбитости и чувство дискомфорта.

В дальнейшем, с целью стандартизации исследования при изучении влияния афобазола на отдельные признаки ААС и установления силы купирующего эффекта препарата была сформирована другая выборка. Из 30 пациентов основной группы, получавших терапию афобазолом, были исключены лица с сопутствующей психической патологией (т.е. с шизотипическими, аффективными и резидуально-органическими проявлениями). Результаты терапии больных (сформирована выборка из 16 пациентов, получавших афобазол, единственным диагнозом у которых являлась алкогольная зависимость средней степени с признаками ААС I–II степени тяжести) сравнивались с аналогичными результатами лечения пациентов (41 чел.), получавших стандартную дезинтоксикационную терапию.

До начала терапии, в период острых проявлений ААС, большинство пациентов жаловалось на общее недомогание, неусидчивость, трудности засыпания, поверхностный, прерывистый сон с кошмарными сновидениями, иногда полную бессонницу, подавленное настроение, раздражительность, несдержанность, безотчетную тревогу, тяжесть в голове, неприятные ощущения, "сердцебиение", присутствовали напряженность, обеспокоенность общим состоянием. Сохранялось выраженное влечение к спиртному, что проявлялось в форме настойчивых просьб, а порой и требований "опохмелить".

В отдельных наблюдениях были заметны демонстративно-истерические формы поведения. Больные значительно преувеличивали тяжесть состояния, тяжело дышали, хватались руками за область сердца, принимали тревожно-страдальческие позы, пытались всячески вызвать к себе сочувствие.

Эффект от применения афобазола наступал достаточно быстро и в то же время препарат действовал мягко, не меняя резко общее состояние.

Динамика убывания отдельных симптомов ААС под действием афобазола в сравнении с контрольной группой представлена в табл. 3.

Как следует из табл. 3, в действии афобазола преобладает анксиолитический компонент, что характеризуется отчетливым транквилизирующим действием. Препарат оказался более эффективным в отношении аффективной патологии, устраняя тревогу в достоверно более короткие сроки по сравнению с контролем. Был получен достоверный результат со степенью вероятности  $p < 0,05$ . Заметно быстрее больные, получавшие афобазол, отмечали "общее успокоение", исчезновение "нервозности", купировалась напряженность, настроение становилось более ровным. Во время беседы уже на 2-е сутки отсутствовали нетерпеливость, суетливость, возбужденность, жалобы на плохое соматическое состояние. Больные становились заметно спокойнее, отмечали некоторую "расслабленность", улучшение качества сна,  $p < 0,05$ . Сон становился более глубоким, приносил чувство отдыха, исчезали кошмарные сновидения, возникало приятное ощущение расслабленности. В то же время состояние в целом характеризовалось достаточной бодростью и активностью. Отсутствовали явления заторможенности, вялости, дневной сонливости.

Выявлена высокая активность препарата в отношении неврологических проявлений ААС —  $p < 0,001$  и атаксии —  $p < 0,05$

Установлено значительное воздействие афобазола на соматовегетативные проявления ААС. Достоверно быстрее, чем в контрольной группе, восстанавливался аппетит, исчезали тошнота, жажда, в существенно более короткие сроки редуцировалась потливость. Пациенты при лечении афобазолом уже на вторые сутки отмечали повы-

Продолжительность существования (в днях) ведущих симптомов острого периода ААС в основной и контрольной группах больных при изучении эффективности действия препарата афобазол

Симптомы ААС	Афобазол	Контроль	Достоверность различий
Тревога	1,5±0,1	2,4±0,8	p<0,5
Пониженное настроение	3,3±0,3	3,1±0,4	
Влечение к алкоголю	2,6±0,3	2,8±0,5	
Нарушение засыпания	2,3±0,6	2,9±0,4	
Поверхностный сон	2,5±0,4	3,5±0,7	p<0,5
Тремор	3,3±0,3	6,8±0,6	p<0,5
Атаксия в пробе Ромберга	2,6±1,2	3,8±0,5	p<0,5
Тахикардия	3,1±0,6	3,2±0,3	
Повышение АД	2,1±0,3	1,6±0,2	
Понижение аппетита	1,4± 0,2	2,3±0,2	p<0,5
Жажда	1,6±0,2	2,9±0,3	p<0,5
Потливость	2,2±0,9	6,1±0,5	p<0,001
Число больных в группе	16	41	

шение аппетита, отсутствие неприятных ощущений тяжести в эпигастральной области.

Вместе с тем, не было выявлено заметного воздействия препарата на сосудистые реакции (тахикардию, гипертензию), пониженное настроение с общей подавленностью, влечение к алкоголю.

Если сравнить средние значения суммарной выраженности симптомов в баллах в основной и контрольной группах больных в процентах от первоначальной тяжести состояния в первые 5 дней терапии, то можно сделать вывод о положительном влиянии афобазола на скорость убывания абстинентной симптоматики у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом.

Как следует из табл. 4, наибольшие различия в показателях суммарной выраженности симптомов в основной и контрольной группах больных выявились на 2- и 3-й дни терапии, что указывает на значительное купирующее действие афобазола в остром периоде похмельного синдрома. К 4-му дню ААС различия в показателях суммарной выраженности симптомов сглаживаются, а в 5-й и последующие дни — исчезают. Препарат действовал мяг-

ко, не изменяя резко клинической картины, вызывая постепенное улучшение общего самочувствия больных.

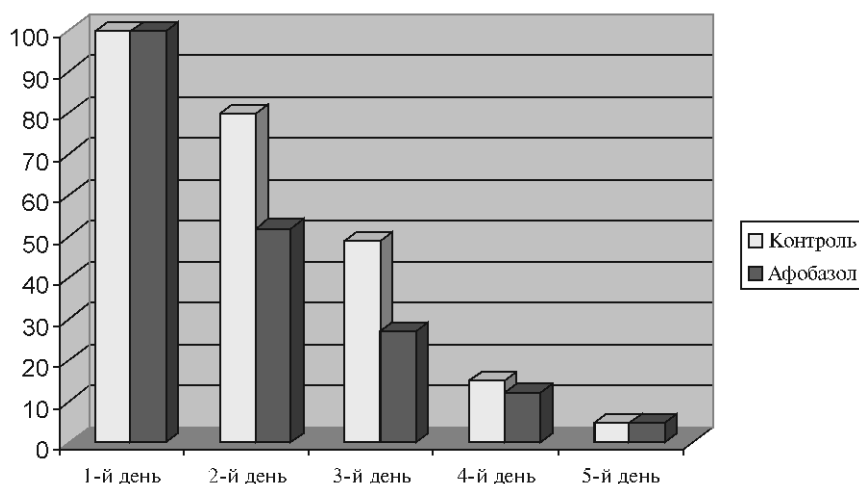
Положительный эффект от приема препарата отметили 69 % больных. С их слов, по сравнению с предыдущими госпитализациями (28 % больных) нормализация общего состояния наступала в значительно более короткие сроки, а интенсивность болезненных проявлений ("разбитость", дискомфорт, вялость, раздражительность, "напряженность", невозможность найти себе место, общая неудовлетворенность) были сведены к минимуму. Отсутствие эффекта от лечения отметили лишь 3% больных, остальные затруднялись дать какую-либо сравнительную характеристику.

Таким образом, проведенное исследование показало высокую эффективность препарата афобазол при купировании ААС у лиц, страдающих алкогольной зависимостью. Афобазол смягчает его течение, активно воздействуя на психоневрологическую и соматовегетативную симптоматику острого периода. Каких-либо побочных эффектов, прямо или косвенно указывающих на отрицательное воздействие афобазола на физическое или психическое

Таблица 4

Средние значения суммарной выраженности симптомов в основной и контрольной группах больных в баллах и в процентах от первоначальной тяжести состояния в первые 5 дней терапии

Группы больных	Суммарная выраженность симптомов в баллах и %				
	1-й день	2-й день	3-й день	4-й день	5-й день
Афобазол	22,8	10,4 52%	5,7 27%	2,9 12%	1,1 5%
Контроль	21,1	16,9 80%	10,3 49%	3,2 15%	1,0 5%



Динамика убывания суммарной выраженности симптомов в процентах в основной (афобазол) и контрольной группах больных в первые 5 дней терапии.

состояние пациентов, в результате проведенного исследования не выявлено.

### Выводы

1. При лечении препаратом афобазол в средних терапевтических дозах (30 мг в сутки) больных с алкогольной зависимостью средней степени выявлена его высокая активность в отношении купирования соматовегетативных (потливость, жажда, снижение аппетита), неврологических (тремор, атаксия) и аффективных (тревога) проявлений ААС.

2. Терапевтическое действие проявляется уже на 2-е сутки применения.

3. Афобазол является хорошо переносимым препаратом. Обнаруживает мягкое анксиолитическое действие, не вызывая явлений слабости, вялости, заторможенности.

4. Безопасен в отношении возможности развития явлений привыкания и зависимости.

5. В процессе проведенного исследования не выявлено побочных эффектов препарата.

### Заключение

Афобазол является эффективным и хорошо переносимым препаратом, который может использоваться в качестве одного из средств купирования абстинентного син-

дрома у лиц, страдающих алкогольной зависимостью. В зависимости от тяжести ААС доза препарата достигает 30–60 мг в сутки. Афобазол может быть рекомендован для лечения больных алкоголизмом.

### Список литературы

1. Гофман А.Г. Хронический алкоголизм. Психиатрия: Справочник практического врача/ Под ред. А.Г.Гофмана. — М.: Медпресс-информ, 2006. — С. 471–487.
2. Гофман А.Г., Магалиф А.Ю., Крылов Е.Н., Минутко В.Л., Виноградова Л.Н. Глоссарий по квантифицированной оценке основных проявлений алкоголизма: Методическое пособие Минздрава РСФСР. — М., 1991.
3. Иванец Н.Н., Игонин А.Л. Алкоголизм: Руководство для врачей/ Под ред. Г.В.Морозова, В.Е.Рожнова, Э.А.Бабаяна. — М., 1983. — С. 75–138.
4. Незнамов Г.Г., Сюняков С.А., Чумаков Д.В. и др. Результаты клинического изучения селективного анксиолитика афобазола// Экспер.клин.фармакол. — 2001. Т. 64, №2. — С. 9–15.
5. Смулевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине. — М.: Медиа Сфера, 2005.
6. Чумаков Д.В. Клинико-фармакологическая характеристика нового анксиолитика афобазола: Автореф. дисс. на соискание учен. степени к.м.н., 2004.
7. Энтин Г.М., Крылов Е.Н. Клиника и терапия алкогольных заболеваний. — М., 1994. — Т. 1. — С. 20–49.
8. Yarkova M.A. Anxiolytic properties of afobazol in comparizin with diazepam// European Neuropsychopharmacology. — Moscow, 2005. — P. 145.
9. Chumakov D.V. Peculiarities of action of anxiolytica afobazole in patients from different typological groups// European Neuropsychopharmacology. — Moscow, 2005. — P. 160.
10. Zhanataev A.K., Bosych E.A. Anxiolytic afobazole defends the genom from adverse action of chemical mutagens// European Neuropsychopharmacology. — Moscow, 2005. — P. 153.
11. Kolotilinskaya N.V., Badysbtov B.A., Makbnycheva A.L. et al. Phase-I investigation of selectiv anxiolytic afobazole// European Neuropsychopharmacology. — Moscow, 2005. — P. 161.
12. 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, 2005. — P. 167.
13. Leo D.D. Treatment of adjusment disorders: a comparative evaluation// Psychol. Rep. — 1989. — Vol. 64, №1. — P. 4–51.