

Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога

П.В. Аронов¹, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Г.Н. Бельская², <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Д.И. Черепакхин², <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

¹ Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80

² Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2

Резюме

В соответствии с диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства по МКБ-10 облигатными симптомами тревоги являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных. Классические препараты бензодиазепинового ряда, такие как феназепам, алпразолам и клоназепам, являются достаточно эффективными средствами в анксиолитической терапии. Однако у них есть выраженные побочные эффекты: снижение скорости реакций, сонливость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головная боль и др. При длительном применении они развиваются более чем у 90% пациентов. Побочные эффекты в значительной степени могут ухудшать качество жизни пациента и приводить ко множеству скрытых нарушений со стороны психического и соматического здоровья. Этифоксин обладает уникальным механизмом действия, который включает аллостерическое воздействие на ГАМК_A-рецепторы и модуляцию метаболизма нейростероидов. Он эффективен в лечении тревожных расстройств, редукции соматических и психических проявлений тревоги. Этифоксин также обладает противовоспалительными, нейротрофическими, нейропластическими, нейропротективными и анальгезирующими свойствами. Он не вызывает зависимости и синдрома отмены, не влияет на психомоторные функции и имеет благоприятный профиль переносимости. Исследования показывают, что этифоксин может быть рекомендован для широкого использования в общей медицинской практике как эффективный и безопасный препарат для дневного использования с целью купирования тревоги при различных коморбидных патологиях, в особенности в общей неврологической практике. Он является ценным инструментом для улучшения качества жизни пациентов с тревожными расстройствами, особенно при наличии сопутствующих соматических проявлений тревоги и коморбидной неврологической патологии.

Ключевые слова: этифоксин, тревога, депрессия, хроническая ишемия головного мозга, хронический болевой синдром, коморбидность, аугментация

Для цитирования: Аронов ПВ, Бельская ГН, Черепакхин ДИ. Возможности применения эффективной противотревожной терапии в практике врача-невролога. *Медицинский совет*. 2024;18(12):45–51. <https://doi.org/10.21518/ms2024-316>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist

Pavel V. Aronov¹, <https://orcid.org/0000-0001-6881-1641>, info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya², <https://orcid.org/0000-0001-9831-8970>, belskaya@neurology.ru

Dmitriy I. Cherepakhin², <https://orcid.org/0000-0001-6489-9623>, dimadimacher@gmail.com

¹ Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367

² Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia

Abstract

According to the diagnostic criteria for generalized anxiety disorder in ICD-10, the obligatory symptoms of anxiety are somatic (vegetative) manifestations, represented by a whole spectrum of disorders vital to the patient: cardiovascular, respiratory, neurological, gastrointestinal, urogenital, thermoregulatory, motor. Classic benzodiazepine drugs, such as phenazepam, alprazolam, and clonazepam, are quite effective in anxiolytic therapy. However, they have pronounced side effects, such as decreased reaction speed, drowsiness, weight gain, decreased libido, nervousness, headache, and others. With long-term use, side effects develop in more than 90% of patients. Side effects can significantly impair the patient's quality of life and carry many hidden disorders of mental and somatic health. Etifoxine has a unique mechanism of action that includes allosteric effects on GABA(A) receptors and modulation of neurosteroid metabolism. It is effective in the treatment of anxiety disorders, reducing somatic and mental manifestations of anxiety. Etifoxine also has anti-inflammatory and neurotrophic effects. It does not cause dependence and withdrawal syndrome, does not affect psychomotor functions, and has high safety. Studies show that etifoxine

can be recommended for widespread use in general medical practice as an effective and safe drug for daytime use to alleviate anxiety in various comorbid pathologies, especially in general neurological practice. It is a valuable tool for improving the quality of life of patients with anxiety disorders, especially when there are accompanying somatic manifestations of anxiety and comorbid neurological pathology.

Keywords: etifoxine, anxiety, depression, chronic cerebral ischemia, chronic pain syndrome, comorbidity, augmentation

For citation: Aronov PV, Belskaya GN, Cherepakhin DI. The possibilities of using effective anti-anxiety therapy in the practice of a neurologist. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(12):45–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-316>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с диагностическими критериями генерализованного тревожного расстройства (ТР) по Международной классификации болезней 10-го пересмотра облигатными симптомами тревоги являются соматические (вегетативные) проявления, представленные целым спектром расстройств: сердечно-сосудистых, дыхательных, неврологических, желудочно-кишечных, мочеполовых, терморегуляторных, двигательных [1]. Классические препараты бензодиазепинового ряда, такие как феназепам, алпразолам и клоназепам, являются достаточно эффективными средствами в анксиолитической терапии. Их популярность обусловлена способностью усиливать действие нейротрансмиттера γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) через аллостерическое воздействие на ГАМК-ионофорный комплекс. Эти препараты обладают разнообразными фармакологическими эффектами, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и умеренный анальгетический [2]. К сожалению, данная разновидность транквилизаторов имеет обратную сторону. Несмотря на большое количество положительных эффектов, стоит отметить, что при терапии ТР препаратами бензодиазепинового ряда имеются довольно выраженные побочные эффекты, которые приводят к неблагоприятным последствиям для пациента. Одними из самых распространенных побочных эффектов бензодиазепинов являются снижение скорости реакций, сонливость, повышенная утомляемость, увеличение массы тела, снижение либидо, нервозность, головная боль, головокружение, раздражительность, мышечная слабость, тревога, кошмарные сновидения, приступы ярости, спутанность сознания, атаксия, антероградная амнезия, формирование зависимости, синдром отмены [3–5]. Применение бензодиазепинов увеличивает риск падений, что является серьезной проблемой для пожилых пациентов [6, 7]. При длительном применении побочные эффекты развиваются более чем у 90% пациентов [8].

Отдельно подчеркивается необходимость тщательно сбора наркологического анамнеза, так как в случае выявления факта зависимости от психоактивных веществ или злоупотребления ими препаратами выбора становятся небензодиазепиновые анксиолитики [9]. ТР невозможно рассматривать в отрыве от понятия «стресс» – ответной реакции живого организма на внутренние или внешние стрессоры или раздражители, которые вызывают

нарушение гомеостаза [10]. Хорошо известно, что затяжной или хронический стресс может усугублять развитие соматической патологии, в том числе неврологической, или способствовать своему дальнейшему развитию.

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЭТИФОКСИНА

Этифоксин был разработан в 1960-е гг. как анксиолитическое средство с антиконвульсивными характеристиками и безопасным профилем использования. В 1976 г. было проведено клиническое исследование с плацебо-контролем, которое продемонстрировало уменьшение симптомов тревоги и депрессии у пациентов с неврозами ($n = 16$) и шизофренией ($n = 15$) [11]. Сегодня этифоксин (под торговым наименованием Стрезам®) применяется для лечения ТР. Одно из ключевых преимуществ этифоксина перед бензодиазепинами – это меньшая интенсивность побочных эффектов, особенно связанных с седацией. Этифоксин также эффективно воздействует на ГАМК-ергическую систему, усиливая связывание ГАМК с $\beta 2$ - и $\beta 3$ -субъединицами ГАМК_A-рецепторов, что сопоставимо с действием бензодиазепинов [12].

Этифоксин является единственным препаратом, одобренным для клинического использования, который модулирует активность TSPO – белка-транслокатора, играющего важную роль в регулировании синтеза нейростероидов, в частности аллопрегнанолон. Нейростероиды активируют ГАМК-рецепторы, влияют на митохондриальную активность и обладают противовоспалительными свойствами. Кроме того, этифоксин стимулирует экспрессию TSPO, что способствует усилению синтеза прегненолона [13, 14].

Фармакологический спектр действия этифоксина охватывает анксиолитические, анальгетические, противотревожные, нейротрофические, нейропротективные и нейропластические эффекты, что делает его полезным в лечении когнитивных нарушений, связанных с ТР. Также препарат уменьшает психическую возбудимость при алкогольной абстиненции и участвует в модуляции аппетита через сигнальную ось «TSPO – аллопрегнанолон – ГАМК_A-рецептор – белок-сенсор глюкозы» и взаимодействии с синаптическим белком RIM-BP1, модулирующим передачу сигнала в нейронах гиппокампа [15].

В хемореактомном моделировании было показано, что побочные эффекты этифоксина менее выражены по сравнению с бензодиазепинами. Этифоксин не влияет на двигательную активность и мышечный тонус, не действует

как конкурентный антагонист ацетилхолина и не нарушает передачу импульсов в нервно-мышечном синапсе [16]. Результаты хемореактивного анализа были отчасти подтверждены проведенным впоследствии экспериментом: этифоксин в дозе 50–100 мг/кг внутрибрюшинно не вызывал существенных изменений в двигательной активности и мышечном тоне интактных крыс. Дополнительно к этому моделирование предполагает, что этифоксин может обладать противовоспалительными, противоопухолевыми, противодиабетическими и противогрибковыми эффектами [15].

После отмены противотревожной терапии этифоксином в исследованиях было отмечено, что синдром отмены был менее выражен, чем при бензодиазепиновом анксиолитике лоразепаме, что указывает на низкий потенциал зависимости. В отличие от лоразепама, этифоксин не влияет на психомоторные функции, концентрацию внимания и свободное вспоминание. Среди побочных эффектов препарата редко отмечены кожные реакции, обычно проходящие после отмены препарата [17].

Этифоксин может применяться в терапии абстинентного синдрома. В эксперименте на мышах с моделью синдрома алкогольной абстиненции препарат в дозировке 12,5–25 мг/кг снижал тревожную и судорожную симптоматику. Этифоксин и препарат сравнения диазепам (1–4 мг/кг) вводили внутрибрюшинно через 3 ч 30 мин после воспроизведения модели абстинентного синдрома. Тяжесть проявлений абстиненции оценивали по специальной шкале, учитывающей в том числе наличие тремора, миоклоний и клонических судорожных приступов. Этифоксин в дозах 12,5 и 25 мг/кг значительно снижал значение суммы баллов по сравнению с плацебо, что свидетельствовало о положительном терапевтическом эффекте препарата [18].

ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИШЕМИИ МОЗГА

Пациенты с неврологическими расстройствами могут испытывать ситуационную тревогу, которая является ответной реакцией на стрессовые события, включая само заболевание, или нарушение процесса адаптации, а также сопутствующие заболевания. В то же время в контексте неврологических заболеваний может наблюдаться и первичная тревога, связанная с личностными особенностями, существовавшими до начала болезни.

Распространенность ТР при хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) достигает 70%. Ранее нами было показано, что уровень тревоги у таких пациентов коррелирует со степенью выраженности клинических проявлений ХИГМ [19]. Повышение уровня кортизола, ассоциированное с активацией норадренергической системы, может оказывать негативное влияние на гиппокамп – область мозга, играющую ключевую роль в процессах обучения и памяти. Известно, что хронический стресс и связанное с ним увеличение кортизола могут привести к атрофии гиппокампа, что в свою очередь может способствовать развитию когнитивных нарушений, которые

могут включать проблемы с памятью, вниманием и другими когнитивными функциями¹ [20–23]. ХИГМ может привести к снижению чувствительности рецепторов к ГАМК, что со своей стороны вызывает недостаточность связывания ГАМК. Это состояние препятствует ГАМК-опосредованной гиперполяризации нейронов, которая обычно происходит за счет открытия хлорных каналов. В результате не происходит торможения избыточной нейрональной активности, что ведет к гипервозбудимости нейронов, которая может вызывать как психические, так и соматические симптомы тревоги, включая психическую и вегетативную активацию [18, 24–26]. Для купирования ТР при ХИГМ ранее использовались преимущественно бензодиазепиновые транквилизаторы, но из-за выраженных побочных эффектов в современной неврологии осуществляется переход к более безопасным препаратам, обладающим меньшим профилем нежелательных последствий терапии. Одним из современных решений вопроса терапии ТР при ХИГМ является применение этифоксина (препарат Стрезам®) [21].

Так, было доказано, что этифоксин способствует ускорению регенерации аксонов ниже участка поражения, стимулирует нейрональный рост, а также приводит к заметному снижению числа макрофагов в пораженных нервных окончаниях. Этифоксин способствует ускорению регенерации нервных волокон, восстанавливает их функционирование, улучшает моторную координацию и сенсорные функции [27]. Экспериментальные данные свидетельствуют о возможном нейропротективном эффекте этифоксина в отношении центрального миеллина в связи с его положительным влиянием на митохондриальный транслокационный протеин TP50 [28]. Высокая эффективность этифоксина (Стрезам®) в отношении тревоги может быть связана с доказанным в экспериментальных и клинических исследованиях уникальным механизмом действия препарата – аллостерическим модифицированием конформации ГАМК-рецепторного комплекса и воздействием на митохондриальные рецепторы, контролирующие биосинтез нейростероидов в глиальных клетках, которые в свою очередь являются модуляторами ГАМК-ергической нейротрансмиссии [28–31].

Исходя из сказанного, можно сделать вывод, что этифоксин на современном этапе развития неврологии является препаратом выбора при лечении ТР, в особенности при ХИГМ и других цереброваскулярных заболеваниях. Он не только снижает уровень тревоги, но и улучшает качество сна за счет выраженного анксиолитического и вегетотропного эффекта. При назначении этифоксина в качестве анксиолитика в первые дни может ощущаться легкая сонливость, но через некоторое время происходит адаптация к действию препарата и эффект сонливости проходит. Именно благодаря тому что при приеме этифоксина отсутствует дневная сонливость, его можно отнести к дневным анксиолитикам, что является неоспоримым плюсом при назначении данного препарата пациентам с ХИГМ.

¹ Федорова Т.Н. Окислительный стресс и защита головного мозга от ишемических повреждений: дис. ... д-ра биол. наук. М., 2004.

ВОЗМОЖНОСТИ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА

В современной медицине существует множество патологий, находящихся на стыке нескольких специальностей. В последнее время одной из самых актуальных проблем на пересечении неврологии и психиатрии является хронический болевой синдром. Как показала мировая практика, лечение хронического болевого синдрома с применением нестероидных противовоспалительных препаратов не принесло желаемых результатов. В связи с этим возник вопрос о том, в каком направлении необходимо осуществлять поиски препарата или группы препаратов для решения насущного вопроса. Одним из решений является применение анксиолитиков, т.к. давно установлена взаимосвязь тревоги и болевых синдромов. Интересным препаратом в этом отношении представляется этифоксин. Существует несколько ключевых гипотез и результатов исследований, объясняющих его терапевтический эффект.

Гипотезы терапевтического действия:

- **нейростероидный механизм:** этифоксин может ускорять регенерацию нервных волокон и восстанавливать их функционирование, что влияет на улучшение моторной координации и сенсорных функций. Этот эффект, как предполагается, связан с его способностью воздействовать на синтез нейростероидов, которые играют важную роль в регуляции нервной системы [32];
- **регенерация аксонов:** показано, что этифоксин стимулирует рост нейронов и ускоряет регенерацию аксонов, стимулирует рост нейронов в культуре РС12-клеток;
- **противовоспалительное действие:** препарат снижает количество макрофагов в области пораженных нервных окончаний, что может указывать на его противовоспалительные свойства [27].

Результаты экспериментальных и клинических исследований:

- **регенеративные и противовоспалительные свойства:** этифоксин продемонстрировал мощные регенеративные и противовоспалительные свойства в моделях травматического повреждения периферических нервов [27, 33];
- **анальгетический эффект:** в экспериментальных моделях токсической нейропатии было показано, что этифоксин обладает анальгетическим эффектом при повышенной болевой чувствительности [34];
- **уменьшение отека мозга:** исследования на животных показали, что этифоксин уменьшает отек мозга, что может способствовать его использованию в качестве нейропротектора [27].

В ходе исследования выяснилось, что у пациентов с хроническим болевым синдромом вследствие ревматоидного артрита при применении в составе комплексной терапии этифоксина, наряду с устранением тревожно-депрессивных и психовегетативных расстройств, показатели болевого и суставного синдрома были достоверно ниже, чем в подгруппе, получавшей общепринятую терапию. В других работах также указывается, что этифоксин можно рассматривать в качестве неотъемлемого

компонента комбинированной терапии хронического болевого синдрома [32]. Показано также, что этифоксин у пациентов с хроническими болевыми синдромами и тревожностью способствует редукции не только тревоги, но и болевого синдрома [12].

ПРИМЕНЕНИЕ ЭТИФОКСИНА В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ

Исследования этифоксина показывают его потенциал в лечении ТР и депрессии в составе комплексной терапии. Вот некоторые ключевые моменты, основанные на экспериментальных и клинических данных:

1) **воздействие на 5-HT_{2A}-рецепторы:** этифоксин может оказывать антидепрессивный эффект за счет влияния на серотониновые рецепторы, что подтверждается исследованиями [35];

2) **антагонистическое действие к кортикотропин-рилизинг-фактору:** у пациентов с ТР и депрессиями часто наблюдается гиперактивность оси «гипоталамус – гипофиз – надпочечники». Этифоксин может действовать как антагонист к кортикотропин-рилизинг-фактору, что может способствовать его антидепрессивному эффекту [36];

3) **увеличение уровня нейростероидов:** этифоксин повышает уровень аллопрегнанолона, прегненолона и других нейростероидов, которые известны своей антидепрессивной активностью [29];

4) **улучшение соматической симптоматики:** российские исследователи обнаружили, что добавление этифоксина к стандартной терапии соматизированных депрессий улучшает лечебный эффект и способствует достижению полных ремиссий [37];

5) **улучшение когнитивных функций:** этифоксин помогает улучшить концентрацию, внимание, мнестические способности и обучаемость, нарушенные при депрессии [37];

6) **был эффективнее в сравнении с гидазепамом:** исследования показали, что этифоксин эффективнее гидазепама в лечении тревожно-депрессивного синдрома, уменьшении аффективных, вегетативных и личностных расстройств [38].

Эти данные подчеркивают многообещающий потенциал этифоксина в лечении ТР и депрессивных расстройств, а также его возможное применение в качестве дополнения к стандартной антидепрессивной терапии.

Ко всему изложенному необходимо добавить и тот факт, что этифоксин также участвовал в сравнительном исследовании с небензодиазепиновыми транквилизаторами. В частности, исследование, проведенное А.В. Андрющенко и др. в 2010 г., представляет ценные данные о сравнении эффективности и переносимости этифоксина с гидроксизиним у 30 пациентов с генерализованным ТР [39]. Проводилось сравнение эффективности и переносимости этифоксина и гидроксизина. В ходе исследования получены следующие результаты:

■ **результаты по шкалам:**

- шкала тревоги Гамильтона (HAM-A): доля респондентов составила 73,3% для этифоксина и 53,3% – для гидроксизина.
- согласно шкале общего клинического впечатления

по оценке врача и пациента CGI-S и CGI-P, результаты терапии Стрезамом и Атараксом показали сопоставимость клинического эффекта, подтвержденную рядом формализованных показателей. Доли респондентов оказались сопоставимыми – 66,7 и 53,3% по оценке CGI-S для групп, получавших Стрезам и Атаракс соответственно [39];

- снижение баллов по шкале HAM-A более чем на 50% наблюдалось в обеих группах, но этифоксин показал более быстрое достижение этого результата [39];

■ **соматизированные тревожные проявления** редуцировались медленнее, чем симптомы психической тревоги, со статистически значимыми различиями по некоторым пунктам к концу 4-й недели терапии [39];

■ **спектр активности:** в группе этифоксина была отмечена статистически значимая редукция соматизированных и соматовегетативных проявлений, которая не наблюдалась в группе гидроксизина [39];

■ **нежелательные явления:** в группе этифоксина было зафиксировано только одно нежелательное явление – сухость во рту, в то время как в группе гидроксизина наблюдалось несколько нежелательных явлений легкой или умеренной степени тяжести [39].

ВЛИЯНИЕ ЭТИФОКСИНА НА КАЧЕСТВО СНА

По данным ряда авторов, ТР зачастую сопровождается диссомнией [21, 40, 41]. Далеко не всегда в этом случае следует прибегать к традиционным гипнотикам, поскольку использование анксиолитиков может способствовать нормализации сна [40]. Так, в открытом проспективном наблюдательном исследовании с участием

30 пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией было показано, что наряду со значительным снижением тревожности ($с\ 2,53 \pm 0,11$ до $0,83 \pm 0,1$ балла по шкале HAM-A, $p = 0,0001$) у большинства пациентов наблюдалась нормализация структуры и качества сна к концу 4-й недели лечения препаратом этифоксин. При этом только у 6 пациентов в начале лечения отмечалась повышенная дневная сонливость, которая редуцировалась в течение нескольких дней [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Этифоксин представляет собой анксиолитик с уникальным двойным механизмом действия, который не только эффективен в лечении ТР, но и обладает преимуществами по сравнению с традиционными бензодиазепинами и другими анксиолитиками. Это делает его важным препаратом для лечения расстройств тревожно-депрессивного спектра, а также коморбидных ТР в структуре неврологической патологии.

Этифоксин может быть рекомендован для широкого использования в общей медицинской практике как эффективный препарат с благоприятным профилем переносимости для дневного использования, особенно при наличии сопутствующих соматических проявлений тревоги и коморбидной неврологической патологии. Это делает его ценным инструментом для улучшения качества жизни пациентов с ТР.



Поступила / Received 07.06.2024
Поступила после рецензирования / Revised 27.06.2024
Принята в печать / Accepted 15.07.2024

Список литературы / References

- Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB, Monahan PO, Löwe B. Anxiety disorders in primary care: prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Ann Intern Med.* 2007;146(5):317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>.
- Смуглевич АБ, Дробижев МЮ, Иванов СВ. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине.* М.: Медиа Сфера; 2005. 88 с.
- Ладыженский МЯ, Городничев АВ, Костюкова ЕГ. Бензодиазепиновые анксиолитики: востребованы ли они сегодня? *Современная терапия психических расстройств.* 2014;(2):20–25. Режим доступа: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/301>.
- Ladyzhensky MYa, Gorodnichev AV, Kostyukova EG. Benzodiazepine anxiolytics: demand are they today? *Current Therapy of Mental Disorders.* 2014;(2):20–25. (In Russ.) Available at: <https://ctmd.psypharma.ru/index.php/ctmd/article/view/301>.
- Kurko TA, Saastamoinen LK, Tähkäpää S, Tuulio-Henriksson A, Taiminen T, Tiitonen J et al. Long-term use of benzodiazepines: Definitions, prevalence and usage patterns – a systematic review of register-based studies. *Eur Psychiatry.* 2015;30(8):1037–1047. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2015.09.003>.
- Chouinard G. Issues in the clinical use of benzodiazepines: potency, withdrawal, and rebound. *J Clin Psychiatry.* 2004;65(5 Suppl.):7–12. Available at: <https://www.psychiatrist.com/pcc/issues-clinical-benzodiazepines-potency-withdrawal/>.
- Pariente A, Dartigues JF, Benichou J, Letenneur L, Moore N, Fourrier-Réglat A. Benzodiazepines and injurious falls in community dwelling elders. *Drugs Aging.* 2008;25(1):61–70. <https://doi.org/10.2165/00002512-200825010-00007>.
- Uzun S, Kozumplik O, Jakovljević M, Sedić B. Side effects of treatment with benzodiazepines. *Psychiatr Danub.* 2010;22(1):90–93. Available at: https://www.psychiatrista-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol22_no1/dnb_vol22_no1_90.pdf.
- Arbanas G, Arbanas D, Dujam K. Adverse effects of benzodiazepines in psychiatric outpatients. *Psychiatr Danub.* 2009;21(1):103–107. Available at: https://www.psychiatrista-danubina.com/UserDocsImages/pdf/dnb_vol21_no1/dnb_vol21_no1_103.pdf.
- Васильева АВ. Посттравматическое стрессовое расстройство – от травматического невроза к МКБ-11: особенности диагностики и подбора терапии. *Медицинский совет.* 2023;17(3):94–108. <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.
- Vasileva AV. Post-traumatic stress disorder – from traumatic neurosis to ICD-11: features of diagnosis and selection of therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(3):94–108. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-083>.
- Есин РГ, Хайбуллина ДХ. Соматические маски тревожного расстройства и возможности терапии. *Медицинский совет.* 2022;16(23):102–109. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
- Esin RG, Khaibullina DK. Somatic masks of anxiety disorder and therapy opportunities. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(23):102–109. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-23-1>.
- Doongaji DR, Sheth AS, Apte JS, Bharucha PE, Ramesh SP, Padamsee KN, Vahia VN. A preliminary study of etafenoxine. *J Postgrad Med.* 1976;22(1):37–43. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/966186/>.
- Choi YM, Kim KH. Etifoxine for pain patients with anxiety. *Korean J Pain.* 2015;28(1):4–10. <https://doi.org/10.3344/kjp.2015.28.1.4>.
- Rupprecht R, Pradhan AK, Kufner M, Brunner LM, Nothdurft C, Wein S et al. Neurosteroids and translocator protein 18 kDa (TSPO) in depression: implications for synaptic plasticity, cognition, and treatment options. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023;273(7):1477–1487. <https://doi.org/10.1007/s00406-022-01532-3>.
- Wolf L, Bauer A, Melchner D, Hallöf-Buestrich H, Stoerbecker P, Haen E et al. Enhancing neurosteroid synthesis – relationship to the pharmacology of translocator protein (18 kDa) (TSPO) ligands and benzodiazepines. *Pharmacopsychiatry.* 2015;48(2):72–77. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1398507>.

15. Wang I, Beecher K. TSPD: an emerging role in appetite for a therapeutic liability promising biomarker. *Open Biol.* 2021;11(8):210173. <https://doi.org/10.1098/rsob.210173>.
16. Kokova VY, Zagorchev PI, Apostolova EG, Peychev LP. Etifoxine does not impair muscle tone and motor function in rats as assessed by in vivo and in vitro methods. *Gen Physiol Biophys.* 2020;39(2):179–186. <https://doi.org/10.4149/gpb.2019053>.
17. Nuss P, Ferreri F, Bourin M. An update on the anxiolytic and neuroprotective properties of etifoxine: from brain GABA modulation to a whole-body mode of action. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2019;15:1781–1795. <https://doi.org/10.2147/NDT.S200568>.
18. Verleye M, Heulard J, Gillardin JM. The anxiolytic etifoxine protects against convulsant and anxiogenic aspects of the alcohol withdrawal syndrome in mice. *Alcohol.* 2009;43(3):197–206. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.02.003>.
19. Антипенко ЕА, Трошин ВВ, Дерюгина АВ, Густов АВ. Неспецифическая резистентность организма при хронической ишемии головного мозга. *Медицинский альманах.* 2011;(1):60–62. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/neeppb>.
20. Antipenko EA, Troshin VV, Derugina AV, Gustov AV. Nonspecific resistance of organism in case of chronic cerebral ischemia. *Medical Almanac.* 2011;(1):60–62. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/neeppb>.
21. Путилина М.В. Нейропротекторная терапия хронической ишемии мозга. *Врач.* 2008;(8):27–32. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/kxklfp>.
22. Putilina M.V. Neuroprotective therapy of chronic cerebral ischemia. *Vrach.* 2008;(8):27–32. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/kxklfp>.
23. Густов АВ, Антипенко ЕА, Александрова ЕА, Паршина ЕВ, Бородачева ИВ, Беляков КМ. Влияние препарата Стрезам® на психические, соматические и когнитивные аспекты тревожных расстройств у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2016;(2):41–47. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2016/vliyanie_preparata_strezam_na_pskhicheskie_somaticheskie_i_kognitivnye_aspekty_trevozhnykh_rasstroj/.
24. Gustov AV, Antipenko EA, Aleksandrova EA, Parshina EV, Borodacheva IV, Belyakov KM. The effect of the drug Stresam® on mental, somatic and cognitive aspects of anxiety disorders in patients with chronic cerebral ischemia. *Psikhiatriya i Psikhofarmakoterapiya.* 2016;(2):41–47. (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina/psikhiatriya_i_pskhofarmakoterapiya_im_p_b_ganushkina-02-2016/vliyanie_preparata_strezam_na_pskhicheskie_somaticheskie_i_kognitivnye_aspekty_trevozhnykh_rasstroj/.
25. Суслина ЗА, Федорова ТН, Максимова МЮ, Ясына ТВ, Стволинский СЛ, Храпова ЕВ. Антиоксидантная терапия при ишемическом инсульте. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2000;100(10):34–38. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/mruxzh>.
26. Suslina ZA, Fedorova TN, Maksimova MYu, Rysina TV, Stvolinsky SL, Khrapova EV. Antioxidant therapy in ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2000;100(10):34–38. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/mruxzh>.
27. Яхно НН, Захаров ВВ. Когнитивные и эмоционально-аффективные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии. *РМЖ.* 2002;(1):539–552. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_disirkulyatornoy_encefalopatii/.
28. Yakhno NN, Zakharov VV. Cognitive and emotional-affective disorders in dyscirculatory encephalopathy. *RMJ.* 2002;(1):539–552. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Kognitivnye_i_emocionalno-afektivnye_narusheniya_pri_disirkulyatornoy_encefalopatii/.
29. Болдырев АА. Окислительный стресс и мозг: *Соросовский образовательный журнал.* 2001;7(4):21–28. Режим доступа: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
30. Boldyrev AA. Oxidative stress and brain. *Soros Educational Journal.* 2001;7(4):21–28. (In Russ.) Available at: https://web.archive.org/web/20050428192720/http://journal.issep.rssi.ru/articles/pdf/0104_021.pdf.
31. Beluche I, Carrière I, Ritchie K, Ancelin ML. A prospective study of diurnal cortisol and cognitive function in community-dwelling elderly people. *Psychol Med.* 2010;40(6):1039–1049. <https://doi.org/10.1017/S0033291709991103>.
32. Lenze EJ, Dixon D, Mantella RC, Dore PM, Andreescu C, Reynolds CF 3rd et al. Treatment-related alteration of cortisol predicts change in neuropsychological function during acute treatment of late-life anxiety disorder. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2012;27(5):454–462. <https://doi.org/10.1002/gps.2732>.
33. Girard C, Liu S, Cadepond F, Adams D, Lacroix C, Verleye M et al. Etifoxine improves peripheral nerve regeneration and functional recovery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(51):20505–20510. <https://doi.org/10.1073/pnas.0811201106>.
34. Ugale RR, Sharma AN, Kokare DM, Hirani K, Subhedar NK, Chopde CT. Neurosteroid allopregnanolone mediates anxiolytic effect of etifoxine in rats. *Brain Res.* 2007;1184:193–201. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2007.09.041>.
35. De Rego JL, Vaudry D, Vaudry H. The non-benzodiazepine anxiolytic drug etifoxine causes a rapid, receptor-independent stimulation of neurosteroid biosynthesis. *PLoS ONE.* 2015;10(3):e0120473. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120473>.
36. Servant D, Graziani PL, Moysse D, Parquet PJ. 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. *Encephale.* 1998;24(6):569–574. Available at: <https://gabax.com/wp-content/uploads/2018/05/ENCEP-TAA-Etifoxine.pdf>.
37. Taylor JM, Allen AM, Graham A. Targeting mitochondrial 18 kDa translocator protein (TSP) regulates macrophage cholesterol efflux and lipid phenotype. *Clin Sci (Lond).* 2014;127(10):603–613. <https://doi.org/10.1042/CS20140047>.
38. Бородин ВИ, Зубко ВГ. Широкие возможности применения нового анксиолитика Стрезам®. *ПМЖ.* 2009;(11):806–809. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Shirokie_vozmoghnosti_prime-neniya_novogo_anksiolitika_Strezam/.
39. Borodin VI, Zubko VG. Wide possibilities for using the new anxiolytic Stresam®. *RMJ.* 2009;(11):806–809. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/psikhiatriya/Shirokie_vozmoghnosti_prime-neniya_novogo_anksiolitika_Strezam/.
40. Girard C, Liu S, Adams D, Lacroix C, Sinéus M, Boucher C et al. Axonal regeneration and neuroinflammation: roles for the translocator protein 18 kDa. *J Neuroendocrinol.* 2012;24(1):71–81. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2011.02215.x>.
41. Aouad M, Charlet A, Rodeau JL, Poiseau P. Reduction and prevention of vincristine-induced neuropathic pain symptoms by the non-benzodiazepine anxiolytic etifoxine are mediated by 3α-reduced neurosteroids. *Pain.* 2009;147(1-3):54–59. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.08.001>.
42. Bourin M, Hascœt M. Implication of 5-HT₂ receptor subtypes in the mechanism of action of the GABAergic compound etifoxine in the four-plate test in Swiss mice. *Behav Brain Res.* 2010;208(2):352–358.

Вклад авторов:

Концепция статьи – П.В. Аронов

Написание текста – Д.И. Черепакхин, Г.Н. Бельская

Сбор и обработка материала – Д.И. Черепакхин, П.В. Аронов

Обзор литературы – Д.И. Черепакхин, Г.Н. Бельская

Анализ материала – Г.Н. Бельская

Редактирование – Г.Н. Бельская

Утверждение окончательного варианта статьи – Г.Н. Бельская

Contribution of authors:

Concept of the article – Pavel V. Aronov

Text development – Dmitry I. Cherepakhin, Galina N. Belskaya

Collection and processing of material – Dmitry I. Cherepakhin, Pavel V. Aronov

Literature review – Dmitry I. Cherepakhin, Galina N. Belskaya

Material analysis – Galina N. Belskaya

Editing – Galina N. Belskaya

Approval of the final version of the article – Galina N. Belskaya

Информация об авторах:

Аронов Павел Владимирович, к.м.н., доцент, психиатр-нарколог, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; info@fnkc-fmba.ru

Бельская Галина Николаевна, д.м.н., профессор, заведующая Многопрофильным клинико-диагностическим центром, Научный центр неврологии; 125367, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80; belskaya@neurology.ru

Черепакхин Дмитрий Игоревич, врач-психиатр, Психиатрическая клиническая больница №1 имени Н.А. Алексеева; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 2; dimadimacher@gmail.com

Information about the authors:

Pavel V. Aronov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Psychiatrist-Narcologist, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, Russia, 125367; info@fnkc-fmba.ru

Galina N. Belskaya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of Multispecialty Clinical Diagnostic Center, Research Center of Neurology; 80, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125367, Russia; belskaya@neurology.ru

Dmitriy I. Cherepakhin, Psychiatrist, Alekseev Psychiatric Clinical Hospital No. 1; 2, Zagorodnoye Shosse, Moscow, 117152, Russia; dimadimacher@gmail.com