ОПТИМИЗАЦИИ психофармакотерапии эндогенных депрессий с помощью препарата церебролизин

Г.П. Пантелеева, В.В. Артюх, Е.С. Крылова, А.А. Деменева, Т.И. Дикая, И.В. Олейчик, И.Ю. Никифорова, А.А. Бебуришвили, Научный центр психического здоровья РАМН, г. Москва

Применение в России первого представителя класса ноотропных соединений пирацетама (ноотропила) в начале 70-х гг. прошлого столетия позволило определить его как новое средство для лечения психоорганических расстройств сосудистого, травматического и токсического генеза. Однако очень скоро изучение его клинического действия в психиатрии позволило установить, что показания к назначению пирацетама значительно шире. При использовании его в качестве дополнительного средства к основной терапии выявили его положительное влияние на состояние астенизации с пониженным эмоциональным тонусом, интеллектуальной истощаемостью и утомляемостью при эндогенных заболеваниях, а также астено-адинамических и сенесто-ипохондрических депрессиях с интеллектуальной заторможенностью [1]. Кроме того, пирацетам был определен как средство предупреждения индивидуальной непереносимости психотропных средств и купирования психосоматоневрологических осложнений при их применении [1, 2]. Как психонейрорегулятор и активатор психической деятельности, пирацетам был рекомендован в случаях терапевтической резистентности к антидепрессантам (АД) [2].

В последующем круг представителей класса ноотропов расширялся. По определению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), общим свойством, объединяющим эти препараты, было прямое активирующее влияние на умственную деятельность и повышение устойчивости мозга к неблагоприятным воздействиям, хотя по химической структуре они были гетерогенны и включали производные пирролидона, ГАМК, нейропептидов, пиридоксина, цереброваскулярные средства и др. [3-6]. Каждый из них занял свое место в лечении не только органических и сосудистых заболеваний головного мозга, но и значительно усовершенствовал дифференцированный терапевтический подход к коррекции нейролептического паркинсонизма [7].

Особое место среди ноотропных средств занял церебролизин – производное биологически активных пептидов, пептидная фракция которого проявляет нейрон-специфическую нейротрофическую активность, сопоставимую с эффектом фактора роста нервов. Установлено, что церебролизин стимулирует электрофизиологические процессы в коре и гиппокампе, обеспечивая своим уникальным комплексным и многоаспектным действием не только метаболический, но и нейропротекторный эффекты [3]. Обладая нейротрофическим действием и сочетая в себе основные составные части других ноотропных веществ (магний, аминомасляная кислота, энкефалины, нейропептиды и др.), церебролизин проявил себя как средство для восстановления нейронных связей головного мозга, демонстрируя свойства мембранопротектора, регулируя кальциевый гомеостаз и уменьшая нейротоксическое действие повышенных концентраций возбуждающих аминокислот (глутамата) [8]. Более выраженную нейро- и психотропную активность церебролизина исследователи связывали также с тем, что по своему составу он является прямым донором классических нейроактивных элементов (магния, калия, селена и др.), которые в виде комплексов с биолигандами – аминокислотами и нейропептидами обеспечивают восстановление энергообмена клеток в высших зонах центральной нервной системы [9].

Показания к назначению церебролизина в психиатрии за последние десятилетия находятся в процессе изучения. Установлено влияние церебролизина на функции абстрактного мышления, памяти, показатели времени реакций [10]. Наряду с успешным лечением когнитивных и неврологических расстройств при инсультах, ишемиях головного мозга, цереброваскулярной деменции, синдроме мягкого когнитивного снижения и эпилепсии у детей, описана эффективность церебролизина при минимальной мозговой дисфункции у детей, умственной отсталости и процессуальном детском аутизме, а также у детей с другими признаками дизонтогенеза [3-5, 11, 12].

В сравнительном исследовании влияния ежедневных внутривенных вливаний 5-10 мл церебролизина на побочные эффекты нейролептиков и АД показано

Таблица 1. Характеристика материала исследования

Показатели	Контрольная группа		Основная группа					
			всего		церебролизин по 10 мл		церебролизин по 20 мл	
	абс.	%	абс	%	абс.	%	абс.	%
Количество больных	28	100	400	100	20	100	20	100
Мужчины	11	39,3	16	40	5	25	11	55
Женщины	17	60,7	24	60	15	75	9	45
Средний возраст, годы	31,8	31,2	33,2	29,2				
Диагноз	абс.	%	абс.	%.	абс.	%	абс	%
МДП (циклотимия)	14	50	27	67,5	13	65	14	70
Шизофрения вялотекущая	8	28,6	8	20	4	20	4	20
Психопатия	6	21,4	5	22,5	3	15	2	10
Средняя длительность болезни, годы	5,6		6,3		7,8		4,8	
Среднее число предшествующих депрессий	3		3,2		3,8		1,8	
Средняя длительность настоящей депрессии, мес.	4,7		6,5		7,1		4,3	
Тип депрессии	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Тоскливая	7	25	9	22,5	1	5	8	40
Тревожная	13	46,5	13	32,5	8	40	5	25
Апато-адинамическая	8	28,5	18	45	11	55	7	35
Тяжесть депрессии, средний балл по HAMD	23,2	23,7	24,1	23,3				
Получаемый АД	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Лудиомил	12	42,8	22	55	11	55	11	55
Амитриптилин	3	10,7	5	12,5	1	5	4	20
Паксил	13	46,5	13	32,5	8	40	5	25

значительное снижение выраженности экстрапирамидных и соматовегетативных нарушений у 71,4 и 83,8% больных соответственно [13]. В последнее время в показания к назначению церебролизина внесены эндогенные депрессии, в том числе терапевтически резистентные [14].

Все приведенные данные показывают, что терапевтические возможности церебролизина в психиатрии далеко не исчерпаны и постоянно уточняются. В особенности это касается показаний к назначению церебролизина при эндогенных психических заболеваниях.

Целью настоящего исследования являлось определение влияния церебролизина на эффективность и безопасность лечения при его сочетанном применении с АД у пациентов с депрессиями в рамках различных эндогенных заболеваний.

Материалы и методы исследования

В соответствии с целью исследования в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН в течение 2007-2008 гг. обследовано 68 больных (41 женщина и 27 мужчин), страдающих эндогенной депрессией различной нозологической принадлежности (маниакально-депрессивный психоз, циклотимия; вялотекущая шизофрения с аффективными расстройствами; фазовая динамика шизоидной и мозаичной психопатии в юношеском возрасте). Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), эти депрессивные состояния соответствовали рубрикам F31.3, F31.4, F32.0-F32.2, F33.0-F33.2, F21, F60.1, F60.3, F60.4.

Исследование проводилось по специально разработанному протоколу открытым сравнительным методом с использованием двух групп больных, основной и контрольной, сформированных методом «двойника» и сопоставимых по ряду демографических и клинических характеристик (табл. 1). В обеих группах все больные получали лечение одним из широко используемых в психиатрической практике АД с разной химической структурой – пароксетином (паксилом), мапротилином (лудиомилом) или амитриптилином. В основной группе (40 больных: 16 мужчин, 24 женщины) церебролизин назначался параллельно проводимой антидепрессивной психотропной терапии.

Пациенты контрольной группы (28 человек: 11 мужчин, 17 женщин) получали только один из перечисленных выше АД.

Согласно протоколу исследования, курс антидепрессивной терапии в двух группах составил 28 дней (4 недели). Церебролизин назначался внутривенно капельно по 10 или 20 мл, через день (за исключением выходных), всего на курс лечения больные получали по 10 капельниц. В зависимости от используемой разовой дозы церебролизина пациенты были разделены на две равные подгруппы: 20 человек получали по 10 мл на одно вливание, другие 20 – по 20 мл.

Таблица 2. Динамика терапевтического эффекта в 2 группах больных по среднему баллу HAMD

Дни лечения	Контрольная группа, n = 28		Основная группа					
	абс.	%	Церебролизин общий		Церебролизин 10 мл		Церебролизин 20 мл	
			абс.	%	абс.	%	абс.	%
0-й	23,2	0	23,7	0	24,05	0	23,3	0
1-й	23,1	0,4	23,3	1,7	23,6	1,8	23,0	1,3
3-й	22	5,2	20,6	13,1	21,2	11,8	19,9	14,6
5-й	19,3	16,8	16,9	28,7	17,4	27,6	16,4	29,6
7-й	15,8	31,9	14	40,9	13,9	42,2	14,1	39,5
14-й	11,1	52,1	10,2	56,9	10,5	56,3	9,8	57,9
21-й	8,3	64,2	8,1	65,8	8,3	65,5	7,8	66,5
28-й	5,6	75,8	6,7	71,7	6,9	71,3	6,5	72,1

Наряду с клиническим методом оценки тяжести депрессивной симптоматики в динамике на курсовой терапии, в обеих группах использовалась шкала Гамильтона для оценки депрессии, состоящая из 21 пункта (HAMD). Эффективность антидепрессивного действия определялась по степени редукции баллов HAMD в день оценки по сравнению с днем 0 и рассматривалась в следующих градациях: редукция до 20% – «незначительный эффект», на 21-й – 50% «умеренный эффект», на 51-й – 80% «хороший эффект» и на 81-й – 100% «очень хороший эффект» («практическое выздоровление»). Балльная оценка депрессивной симптоматики проводилась в фиксированные дни курсовой терапии – до начала лечения (визит 0), затем в 1, 3 и 5-й дни терапии и далее в конце каждой недели лечения, то есть на 7, 14, 21 и 28-й дни. Кроме того, общая оценка тяжести депрессивного состояния в динамике и степень его улучшения осуществлялась с помощью шкалы общего клинического впечатления об улучшении (CGI-I) и проводилась один раз в неделю на 0, 7, 14, 21 и 28-й дни терапии. Для регистрации побочных эффектов использовалась шкала оценки побочных эффектов (UKU), состоящая из четырех подшкал, группирующих нежелательные реакции на психические, неврологические, автономные и так называемые другие. Если кто-либо из участников выбывал из исследования досрочно, при последующей оценке терапевтической динамики депрессивного состояния средние показатели рассчитывались с учетом оставшегося количества больных в данной подгруппе.

Результаты исследования

Результаты исследования показали, что в основной и контрольной группах к концу 28-дневного лечения имело место примерно равное количество участников с «хорошим» и «очень хорошим» терапевтическим эффектом – 77,7 и 82,2% соответственно. Однако число больных с «очень хорошим» эффектом было большим в основной группе по сравнению с контрольной (52,7 и 46,5% соответственно) и особенно доминировало в подгруппе получавших 20 мл церебролизина в дополнение к АД (в 65% случаев).

По шкале CGI-I к 28-му дню терапии степень улучшения депрессивного состояния была следующая: «ухудшение» психического состояния не наблюдалось ни у кого из больных; состояние «без изменений» было у 7 (17,5%) пациентов только в основной группе, но «незначительное улучшение» в этой же группе имело место лишь в 2 (5%) случаях по сравнению с 5 (17,8%) в контрольной. По суммарному числу больных, показавших «значительное» и «выраженное» улучшение, с незначительным перевесом лидировала контрольная группа в сравнении с основной (82,2 и 77,7% соответственно). Причем количество участников только со «значительным» улучшением явно преобладало в основной группе (37,5 и 28,6% соответственно) и особенно было представлено (до 40% случаев) в подгруппе пациентов, получавших 20 мл церебролизина. По сути, данные CGI-I совпадают с аналогичными показателями балльной оценки состояния больных в динамике по HAMD.

При определении эффективности проводимой терапии важным было проанализировать ее в зависимости от психопатологического типа депрессии (апато-адинамической, тревожной, тоскливой). Так, были выявлены существенные особенности. Как видно из рисунка 1, у больных апато-адинамической депрессией, получающих терапию АД в сочетании с церебролизином (основная группа), процент редукции среднего суммарного балла по HAMD к концу 28-го дня лечения был значительным и составил 83,7%, то есть находился на уровне «очень хорошего» эффекта (практического выздоровления). Он был также достаточно высок в двух подгруппах больных, получавших по 10 или 20 мл церебролизина в сутки (79,2 и 85,2% соответственно). Скорость снижения тяжести депрессивной симптоматики отличалась более высокими темпами: уже к концу 1-й недели терапии процент ее редукции вплотную приближался к 50%, а к 14-му дню лечения составил более 60%, то есть был в диапазоне «хорошего» эффекта. У больных, получавших лечение только одним из АД (контрольная группа), эти показатели были значительно хуже: редукция среднего суммарного балла по HAMD лишь к 28-му дню терапии достигала 67,5%; скорость редукции расстройств в контрольной группе была также более медленной – только к самому концу 2-й недели терапии по показателю редукции среднего балла HAMD (50,4%) улучшение в состоянии больных приближалось к границе «хорошего» эффекта. После 28-дневного курса лечения апато-адинамических депрессий в основной группе 12 больных из 29 (66,7%) вышли в полную ремиссию, тогда как в контрольной такой результат наблюдался только у 3 (37,5%). Особенно высоким этот показатель был в подгруппе

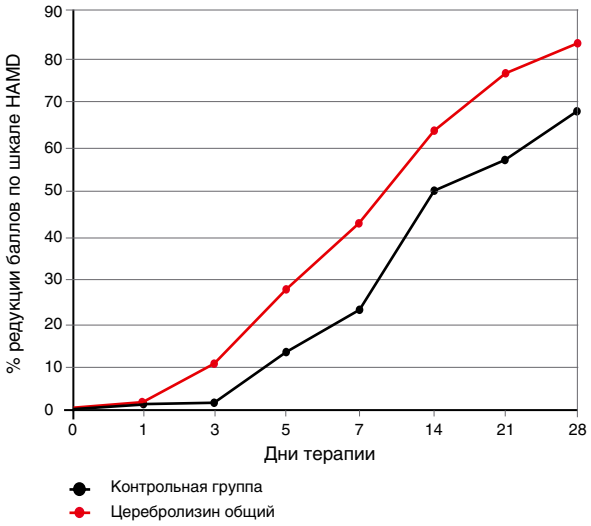

Рис. 1. Динамика тяжести апато-адинамической депрессии в 2 группах больных

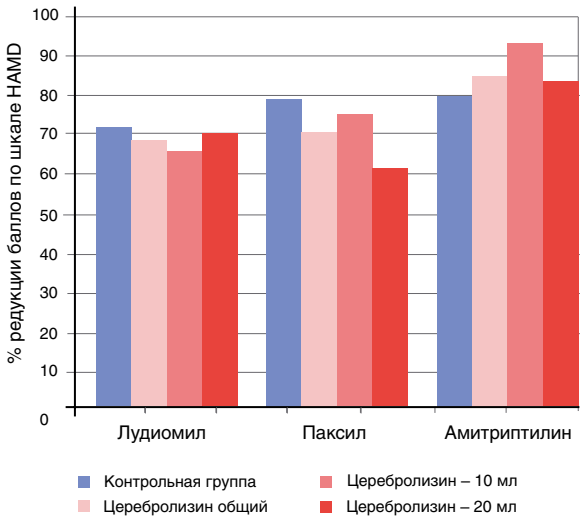

Рис. 2. Эффективность терапии различными АД в 2 группах больных

пациентов, получавших по 20 мл церебролизина, – у 6 больных из 7 (85,7%).

На следующем этапе исследования решался вопрос, как влияет введенный в схему комплексной терапии церебролизин на эффективность конкретных АД. Как видно из рисунка 2, эффективность проводимой терапии, оцененная по динамике редукции среднего суммарного балла HAMD у больных, получавших амитриптилин, оказалась наиболее высокой. Этот показатель в основной («церебролизиновой») группе составил 85,9%, причем в двух ее подгруппах пациентов, получавших 10 или 20 мл церебролизина, результаты были также достаточно высоки (93,3 и 83,7% редукции расстройств соответственно), тогда как балльная редукция депрессивной симптоматики на амитриптилине в контрольной группе составила только 79,6%. Эффективность лудиомила и паксила в основной и контрольной группах также была иной. Так, у пациентов контрольной группы, получавших только паксил, редукция среднего суммарного балла по HAMD к концу срока наблюдения (на 28-й день) составила 78,4%. В группе применявших сочетанную терапию этот показатель в целом был ниже и составил 70,6%. В подгруппах больных, получавших дополнительно к паксилу 10 и 20 мл церебролизина в сутки, он был еще ниже – 75 и 61,5% соответственно, то есть также был меньше, чем в контрольной группе.

Аналогичные тенденции были получены и у пациентов, принимавших лудиомил: 71,6% редукции среднего суммарного балла по HAMD в контрольной группе по сравнению с 68,6% – в основной. Однако эффективность лудиомила в подгруппе участников, которые дополнительно применяли 20 мл церебролизина, была несколько выше, чем у получавших 10 мл (70,9 и 66,2% соответственно), и приближалась к показателю контрольной группы. Оценивая в целом конечную эффективность сочетанного использования церебролизина с разными АД, было установлено, что только при комбинированной терапии амитриптилином и церебролизином (основная группа) к концу курсового лечения достигался уровень «очень хорошего» эффекта (редукция баллов HAMD > 80%), тогда как в контрольной группе больных, получавших амитриптилин, а также у пациентов основной и контрольной групп при приеме лудиомила и паксила эффект терапии оставался только на уровне «хорошего», особенно при применении лудиомила.

Эти же тенденции демонстрируют данные относительно количества участников, вышедших в ремиссию по типу «практического выздоровления» в результате 28-дневного курса лечения. Все больные основной группы, получавшие амитриптилин, как в целом, так и в подгруппах при приеме 10 и 20 мл церебролизина, в 100% случаев достигали ремиссии такого уровня. В контрольной группе получавших только амитриптилин «практическое выздоровление» наблюдалось в 66,7% случаев. На лечении паксилом количество пациентов с полной ремиссией было практически одинаковым как в основной, так и в контрольной группах (по 61,5% случаев), а при приеме лудиомила «практическое выздоровление» обнаруживалось значительно чаще в контрольной группе по сравнению с основной, в 66,7 и 45,4% случаев соответственно.

Важно обратить внимание на то, что как на комбинированном лечении церебролизином и амитриптилином, так и при сочетании церебролизина с лудиомилом и паксилом, независимо от конечной эффективности курсовой терапии в основной и контрольной группах, была прослежена четкая тенденция к более быстрому улучшению депрессивного состояния (по баллам HAMD) на начальных этапах (на 3, 7 и 14-й дни наблюдения) у пациентов, получавших церебролизин в дополнение к АД. В основной группе независимо от назначенного АД результат терапии достигал границы «умеренного» эффекта уже на 5-й день лечения, а через 2 недели оценивался уже в рамках «хорошего» эффекта.

Эти тенденции в особенной мере обнаруживались при сочетанном приеме церебролизина с амитриптилином.

В контрольной группе больных аналогичные показатели терапевтических эффектов наблюдались, как правило, позже, то есть уровень «умеренного» эффекта достигался только с 7-го дня лечения, а степень редукции депрессивных расстройств в каждом из диапазонов

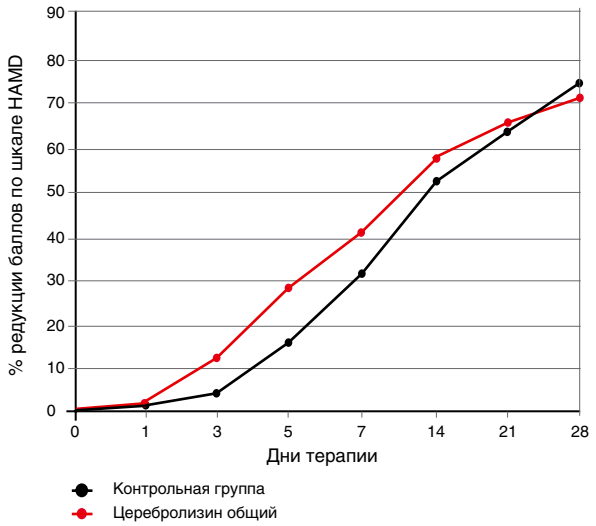

Рис. 3. Динамика степени улучшения депрессии в 2 группах больных

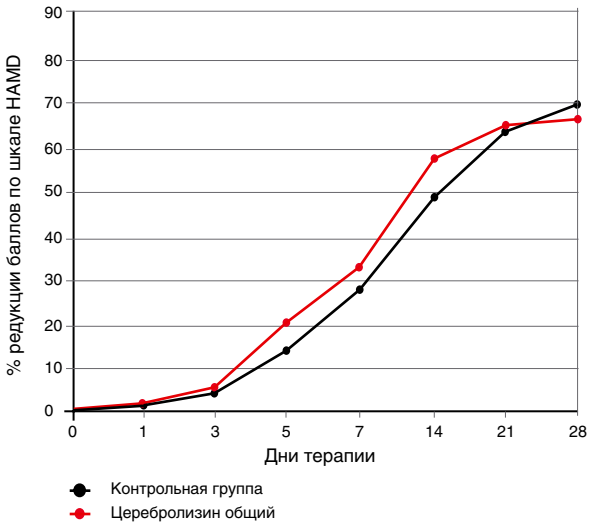

Рис. 4. Динамика тяжести тоскливой депрессии в 2 группах больных

терапевтического эффекта в контрольной группе была ниже, чем в основной.

Анализ частоты и видов нежелательных явлений, сопровождавших комбинированную с церебролизином и изолированную терапию АД, показал, что наибольшее количество побочных эффектов наблюдалось в контрольной группе – в 78,5% (22 человека) случаев, причем сочетанные и единичные нежелательные реакции наблюдались в примерно равном соотношении (35,7 и 42,8% соответственно). В процессе лечения церебролизином в комбинации с различными АД нежелательные явления зарегистрированы более чем в 1,5 раза реже – у 20 участников (в 50% случаев), у 12 (30%) они были единичными, а у 8 (20%) носили сочетанный характер. Соответственно, в контрольной и основной группах на одного больного приходилось в среднем 1,5 и 0,65 побочных симптомов. Частота возникновения нежелательных явлений в двух «церебролизиновых» подгруппах была одинаковой – у 50% больных. Из них сочетанные побочные эффекты встречались несколько чаще у пациентов, которые дополнительно к АД получали 20 мл церебролизина (у 5 человек, 25%), по сравнению с применявшими 10 мл (у 3 человек, 15%). Единичные нежелательные реакции, напротив, чаще регистрировались у больных при дополнительном приеме 10 мл церебролизина, чем у принимавших 20 мл (в 35 и 25% случаев соответственно). В целом, в контрольной группе пациентов наблюдалось почти в 2,5 раза больше побочных симптомов, чем в основной.

Следует отметить, что выраженность психических, автономных и других нежелательных явлений была в целом незначительной (на 1 балл). Все нежелательные эффекты возникали, как правило, в течение первых 2 недель курсовой терапии, не оказывая существенного влияния на функционирование пациентов и продолжение лечения, а на дальнейших его этапах полностью редуцировались без дополнительной лекарственной коррекции. Их появление не требовало изменения схемы дозирования, отмены или замены препаратов на курсовой терапии. Неврологических нежелательных явлений (по подшкале UKU-2) ни у одного пациента не зарегистрировано.

Обсуждение

Проведенное сравнительное сопоставление эффективности антидепрессивной терапии в двух группах, сформированных методом «двойников», в одной из которых больные в течение 28 дней получали лечение только АД – лудиомилом, паксилом, амитриптилином (контрольная группа), а в другой (основной) их назначали в сочетании с церебролизином по 10 или 20 мл внутривенно капельно (всего по 10 вливаний на полный курс терапии), показало преимущества метода комбинированного лечения эндогенных депрессий АД и церебролизином как по показателям большей эффективности, так и в отношении лучшей переносимости АД.

На первый взгляд, конечный эффект курсовой терапии в обеих группах больных, определяемый по степени редукции баллов HAMD и улучшения депрессивного состояния по CGI-I, существенно не различался. Однако отличия в эффективности двух применяемых методик были обнаружены при оценке результатов терапии с учетом типологии эндогенной депрессии. Так, оказалось, что к концу курсового лечения апато-адинамической депрессии эффект вследствие приема комбинации АД с внутривенными капельными вливаниями церебролизина (особенно по 20 мл) был намного выше по сравнению с контрольной группой больных, не получавших церебролизин (85,2% редукции баллов HAMD). У больных апато-адинамической депрессией показатели выхода в ремиссию с практическим выздоровлением в основной группе также были в два раза выше, чем в контрольной, в особенности в подгруппе принимавших 20 мл церебролизина (в 85,7% случаев).

Данные по результатам лечения лиц с тоскливой депрессией занимали как бы промежуточное положение с показателями терапии апато-адинамической и тревожной депрессии и продемонстрировали не столь значительные различия в обеих группах. Показатели эффективности лечения в контрольной группе были чуть выше, чем в основной. Это, вероятно, было связано со степенью редукции баллов HAMD к 28-му дню терапии или количеством больных, показавших в сумме «значительное» и «выраженное» улучшение по CGI-I, а также

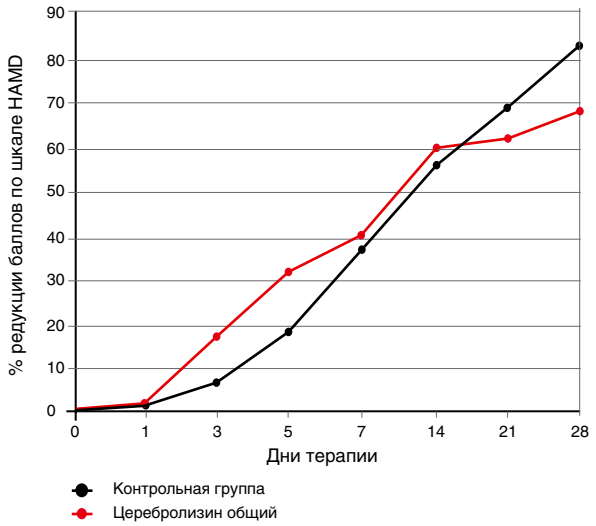

Рис.5 Динамика тяжести тревожной депрессии в 2 группах больных

числа пациентов с тоскливой депрессией с выходом в ремиссию хорошего качества.

Полученные результаты позволили предположить наличие у церебролизина отчетливых активирующих психотропных свойств, которые клинически реализовались в терапевтическом эффекте при апато-адинамических и тревожных депрессиях. Так, демонстрируя стимулирующий эффект, необходимый для лечения доминирующих апато-адинамических проявлений в структуре эндогенной депрессии, церебролизин способствовал их большей терапевтической редукции в основной группе по сравнению с клиническим действием «чистых» АД в контрольной.

Другая общая закономерность антидепрессивного влияния сочетанного использования АД и внутривенных капельных вливаний церебролизина при лечении эндогенных депрессий была установлена при анализе скорости углубления терапевтического эффекта в ходе курсовой терапии. Как показал анализ данных относительно степени редукции баллов HAMD в динамике (табл. 2, рис. 3), градации «умеренного» терапевтического эффекта и его перехода в диапазон «хорошего» эффекта в основной группе обнаруживались уже к 5-му и 7-му дням курсовой терапии, тогда как в контрольной соответствующие градации терапевтического эффекта достигались только на 7-й и 14-й дни соответственно. Только к 21-му дню лечения в обеих группах в целом обнаруживалось относительное совпадение по градациям терапевтического эффекта. Причем степень (глубина) терапевтического эффекта в одних и тех же его диапазонах в основной группе была в большей мере выражена, чем в контрольной. Как видно из рисунков 1, 4 и 5, эти различия четче наблюдались при тех типологических вариантах депрессии, где клиническое антидепрессивное влияние сочетанного применения церебролизина (в особенности 20 мл) и АД было наиболее оптимальным, то есть при апато-адинамической депрессии.

Другим важным результатом проведенного исследования можно считать то, что при использовании церебролизина в схеме лечения эндогенных депрессий количество больных с побочными эффектами АД значительно сокращалось по сравнению с контрольной группой. Так, в основной группе они имели место у 50% пациентов, а в контрольной – более чем в 1,5 раза чаще (в 78,5% случаев). То есть за счет стимулирующего действия церебролизина как бы нивелируется повышенный седативный эффект некоторых АД, уменьшается общая заторможенность, что зачастую воспринимается больными как доказательство сокращения депрессивной симптоматики. Церебролизин, значительно повышая переносимость АД, не только уменьшает количество и частоту нежелательных явлений при их применении, но и значительно изменяет их спектр. Так, было показано, что введение церебролизина в схему терапии уменьшало количество свойственных АД холинолитических и вегетативных побочных эффектов, которые, как правило, тяжело переносятся пациентами и затрудняют продолжение назначенного антидепрессивного лечения, требуют коррекции дозы АД или даже его отмены. При приеме церебролизина практически или совсем нивелируются такие нежелательные признаки, как нарушение аккомодации, гипергидроз, склонность к запорам, сухость во рту и нарушение мочеиспускания.

В заключение, введение в схему антидепрессивного лечения эндогенных депрессий церебролизина всегда обеспечивало лучшую переносимость психотропных средств и безопасность самой терапии.

Выводы

Таким образом, церебролизин при его внутривенном капельном вливании, используемый как дополнительное средство в схеме лечения эндогенных депрессий АД, существенно оптимизирует их терапевтический эффект, проявляя отчетливое активирующее (стимулирующее) влияние в спектре его психотропной активности. В особенной мере он может быть рекомендован в качестве дополнения при апато-адинамических депрессиях, а также при лечении эндогенных депрессий антидепрессантами-седатиками (амитриптилином), придавая психотропному действию сочетанной терапии «универсальности» (сбалансированности) отдельных компонентов в спектре антидепрессивного влияния. В оптимизации терапевтического действия АД можно считать наиболее терапевтически оправданным дополнительное назначение церебролизина внутривенно капельно в дозе 20 мл/сут, через день. При сочетании АД с церебролизином достигается их лучшая переносимость и корригируется ряд свойственных им психических побочных эффектов, обеспечивая лучшую субъективную переносимость антидепрессивной терапии у больных эндогенной депрессией.

Список литературы находится в редакции.

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» имени П.Б. Ганнушкина. – 2012. – Т. 14, № 1. – С. 24-30.