

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение  
«Научный центр психического здоровья»**

**Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Омельченко М.А.,  
Кананович П.С., Столяров С.А., Никифорова И.Ю.**

**Технология лечения, профилактики**

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДА ПРОФИЛАКТИКИ ЭКСТРАПИРАМИДНЫХ  
ПОБОЧНЫХ ЯВЛЕНИЙ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТРЫХ  
ПСИХОТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ У БОЛЬНЫХ ШИЗОФРЕНИЕЙ**

**Методические рекомендации**

**Москва, 2020**

## УДК 616.89-02-085

**Авторы:** - отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ: гл.н.с.-консультант, д.м.н., профессор **Пантелеева Г.П.**, вед.н.с., д.м.н. **Абрамова Л.И.**, м.н.с., к.м.н. **Кананович П.С.**, м.н.с. **Столяров С.А.**, вед.н.с., к.м.н. **Никифорова И.Ю.**; - отдел юношеской психиатрии - вед.н.с., к.м.н. **Омельченко М.А.**

Настоящая технология содержит новые данные по усовершенствованию метода корригирующего воздействия на неврологические побочные эффекты активной нейролептической терапии больных шизофренией и предназначена для обоснования персонафицированных показаний к назначению инновационного препарата пантогам актив как средства выбора для предупреждения и коррекции экстрапирамидных побочных явлений нейролептиков в целях улучшения переносимости и оптимизации эффективности лечебного процесса в целом.

В основу технологии положены полученные и апробированные на практике научные данные, отражающие нейропротекторные свойства пантогама актив, патогенетически аргументированные особенностями взаимодействия препарата с рецепторным аппаратом головного мозга, клинически определяющими его корригирующее действие и преимущества перед традиционными корректорами.

Результаты технологии позволяют улучшить качество оказываемой психиатрической помощи в целом, повышая эффективность лечебного процесса, улучшая переносимость нейролептической терапии путем персонафицированного подхода к профилактике и/или коррекции тяжелых неврологических побочных явлений, тем самым способствуя формированию комплаентности больных и сокращению экономических расходов при реализации разработанного метода.

Технология предназначена для использования врачами-психиатрами в практике стационарных и амбулаторных учреждений психиатрического профиля (психиатрических больниц, психоневрологических диспансеров), а также в работе НИИ и кафедр психиатрии в рамках образовательного процесса по усовершенствованию знаний и квалификации врачей-психиатров из разных регионов РФ.

*Технология утверждена Ученым Советом ФГБНУ НЦПЗ (протокол № 3 от 12.05.2020).*

## **ВВЕДЕНИЕ**

Синтез психотропных средств, в том числе нейролептиков, их широкое внедрение в практику терапии психически больных в 50-х гг. прошлого столетия по праву оценено как «революционное событие в психиатрии». Под влиянием психотропных средств, и в первую очередь нейролептиков, впервые удалось добиться существенной редукции психотических симптомов со снижением длительности их эпизодов и сроков госпитализации пациентов, увеличением продолжительности качества ремиссии, с повышением уровня социально-трудовой адаптации больных в целом (Г.Я. Авруцкий и соавт., 1974).

Широкое внедрение психофармакологических средств в медицинскую практику и бесспорная оптимизация методов лечения психических заболеваний, как оказалось, в 50-60% случаев приводит к развитию побочных эффектов, которые существенно нарушают качество жизни пациентов (С.Н. Мосолов, 2004; Е.В. Плотноков, 2009). Поэтому поиск и усовершенствование методов коррекции нежелательных явлений психофармакотерапии за весь период ее истории вплоть до настоящего времени не теряет своей актуальности и составляет предмет научных исследований. В особенной мере это касается лечения нейролептиками, назначение которых сопровождается серьезными неврологическими нарушениями и осложнениями в виде экстрапирамидных расстройств вплоть до поздней дискинезии. Так, согласно данным Д.И. Малина и соавт. (2001), ЭПР в виде нейролептического паркинсонизма развиваются более чем в 50% случаев, острые дистонии – в 25-75% в первые 7-10 дней терапии, поздние дискинезии – у 20-30% больных, постоянно принимающих классические нейролептики. Исходя из гипотезы о нарушении функционирования ГАМК-эргической системы, которая регулируется дофаминовыми рецепторами, на пути оптимизации корригирующей терапии нейролептических ЭПР более 40 лет назад выбор пал на препараты ноотропного ряда. Было установлено, что первый и основной представитель этого класса соединений ноотропил, будучи близким по химической структуре к ГАМК, усиливает синтез дофамина, увеличивает плотность холинэргических рецепторов и за счет кортико-субкортикальных связей, структурно связанных с ГАМК, повышает устойчивость тканей головного мозга к токсическим воздействиям (в том числе нейролептиков), что обусловило его применение при плохой переносимости психотропных средств. Уже первые клинические исследования ноотропила показали, что введение его в схему терапии психических заболеваний значительно улучшает переносимость психотропных средств, позволяет избежать их побочных эффектов и осложнений (от соматовегетативных до неврологических и психических), обеспечивает профилактику непереносимости

психофармакологических препаратов. Была обнаружена эффективность аналога ноотропила пираретама как вспомогательного средства при лечении стойких неврологических (экстрапирамидных) нарушений вплоть до их полного купирования в период лечения различными нейролептическими средствами эндогенных психозов (Руденко Г.М. с соавт., 1976; Пантелеева Г.П. и соавт., 1976). Именно устранение неврологических осложнений нейролептических средств и их плохой переносимости внесено в показания к применению ноотропила (М.Д. Машковский, 1997).

В последующем аналогичные химические и фармакотерапевтические свойства были обнаружены у отечественного ноотропа пантогама – кальциевой соли D-пантоид-гамма-аминомасляной кислоты. Его сходство с ГАМК и пантотеновой кислотой по фармакологическим свойствам обосновывало показания к его применению в качестве лечебного и профилактического средства при подкорковых гиперкинезах, лекарственном паркинсонизме, треморе и нейролептическом синдроме с экстрапирамидными расстройствами (В.А. Концевой и соавт., 2007; А.С. Аведисова и соавт., 2011).

В поисках новых ноотропных средств купирования нежелательных побочных действий антипсихотических нейролептиков внимание исследователей было привлечено к отечественному инновационному препарату пантогам актив (разработан и зарегистрирован компанией ООО «ПИК-ФАРМА» в 2008 г.). Действующим веществом пантогама актив является рац-гопантеновая кислота. Смесь ее двух стереоизомеров D и L, которые имеют большую тропность и взаимодействие с ГАМК-B рецепторами, регулируют высвобождение дофамина, серотонина и оказывают тормозящее влияние на активность D2-дофаминергических рецепторов (В.М. Ковалев, 2009).

Это обеспечивает пантогаму актив качественную новизну фармакологических свойств и способность повышать устойчивость ЦНС к воздействию токсических веществ, тем самым снижать частоту побочных эффектов нейролептиков. При клинических исследованиях пантогама актив в комплексной терапии с антипсихотическими средствами у больных шизофренией были получены достоверные результаты, свидетельствующие о многомерном спектре действия пантогама актив как средства повышения общего антипсихотического эффекта нейролептиков, коррекции негативной симптоматики и улучшения интегративных показателей когнитивных функций.

В работах В.Э. Медведева и соавт. (2013, 2015), посвященных антипсихотическому и антинегативному действию пантогама актив, параллельно проведена оценка эффективности пантогама актив в коррекции экстрапирамидной симптоматики, возникающей при нейролептической терапии шизофренических психозов. Авторами было обнаружено, что за период наблюдения (6 мес.) средний балл тяжести экстрапирамидной

симптоматики, развившейся на лечении атипичными и типичными нейролептиками, был достоверно ниже (в 4 и 3.6 раза соответственно) у пациентов, получавших дополнительно пантогам актив, особенно по таким симптомам, как паркинсонизм, дистония, дискинезия.

Эти данные определили выбор пантогама актив в качестве протектора и/или корректора побочных экстрапирамидных расстройств при активной нейролептической терапии острых психотических состояний у больных шизофренией и аргументировали перспективы разработки метода его дальнейшего применения в этом направлении.

### **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

Представленные в технологии данные основаны на результатах научного анализа и сравнительной оценки эффективности двух методов коррекции и профилактики неврологических побочных явлений нейролептиков – традиционного, с использованием корректора тригексифенидила (ТГФ), и разработанного в технологии метода введения в схему нейролептического лечения дополнительно к ТГФ ноотропа нового поколения пантогама актив (ПА). Обследовано 80 больных обоего пола, средний возраст 33 года, все они в течение 28 дней проходили курс нейролептической терапии в стационаре клиники НЦПЗ по поводу острого психотического состояния (параноидного, кататонно-галлюцинаторного, аффективно-бредового) в период приступа или экзацербации шизофренического процесса - F20.x0; F20.x(1-2); F25.(0-1-2) по МКБ-10. Все больные получали курсовое лечение нейролептиками разных поколений – типичными (ТН), атипичными (АТН) или их сочетанием. Выбор нейролептика и суточных доз осуществлялся в соответствии с клиническими показаниями. Исследование проводилось как открытое сравнительное клиническим и психометрическим методами с использованием шкалы CGI-S и шкалы побочных эффектов UKU. Особенности побочного действия нейролептиков в динамике курсового лечения оценивались в 2-х группах больных по 40 человек, различающихся видом корректирующего лекарства в комплексной терапии нейролептиками: в 1 группе к основной нейролептической терапии с 1 дня присоединялся традиционный корректор ТГФ в суточной дозе 0,002, которая при развитии побочных экстрапирамидных расстройств увеличивалась, максимально до 0,012; во 2 группе в схему комплексной нейролептической терапии с ТГФ дополнительно назначался ПА по 0.9 в сутки ежедневно. В рамках стандартного 28-дневного курса нейролептической терапии сравнительная оценка вида и тяжести ЭПР проводилась с 1-го дня их появления в статусе больного вплоть до полной их редукции и фиксировалась в 0, 3, 7, 10, 14, 21 и 28 дни лечения. Работа проводилась с соблюдением современных этических норм биомедицинских исследований, все больные дали информированное согласие на участие в исследовании.

Данные проведенного исследования позволили статистически достоверно установить, что метод ежедневного введения 0.9 пантогама актив в схему корригирующего лечения неврологических побочных эффектов нейролептической терапии по сравнению с монотерапией ТГФ позволил в 1.5 раза сократить частоту развития нейролептических экстрапирамидных побочных расстройств у больных острыми шизофреническими психозами, в 3 раза чаще полностью избежать их развития и в целом значительно улучшить общую переносимость приема нейролептиков.

За время курсового лечения нейролептические ЭПР имели место у 76.25% всех больных, при этом в 1 группе наблюдений, получавших с корригирующей целью только ТГФ, ЭПР имели место у 35 больных из 40 (у 87.5%); во 2 группе, где ТГФ назначался в сочетании с 0.9 ПА ежедневно, ЭПР развивались реже, у 25 из 40 пациентов (у 65%). Кроме того, в 1 группе в процессе курсового лечения у 40% больных имели место повторные эпизоды ЭПР, во 2 группе повторные эпизоды ЭПР наблюдались реже, всего у 30.8% больных. Очень важно отметить, что в процессе нейролептической терапии побочные ЭПР не развивались вовсе у 12.5 и 35% больных 1 и 2 групп соответственно, т.е. почти в 3 раза чаще они отсутствовали у больных, получавших ежедневно рутинный корректор ТГФ в сочетании с 0.9 ПА.

При введении пантогама актив в схему комплексного лечения общее число симптомов ЭПР, развивающихся за весь период курсового лечения нейролептиками, сократилось в 2 раза, а среднее количество признаков ЭПР у 1 больного за один день уменьшилось более чем в 1.5 раза. Суммарное число больных с ЭПР, наблюдаемых во все дни курсовой терапии в 1 группе составило 109, во 2 группе – 82, а показатель среднего числа пациентов с ЭПР на один день курсовой терапии в 1 и 2 группах был равен 3.9 и 2.9 человек соответственно. За весь период курсового лечения в 1 группе больных в сумме обнаружено 150 признаков ЭПР, а в среднем на 1 больного приходилось по 4.3 симптома ЭПР; во 2 группе эти показатели соответственно составляли 74 и 2.8 симптомов, т.е. были в 2 и 1.5 раза меньше. В 1 день оценки число больных с ЭПР в 1 группе более, чем в 1.5 раза превышало показатели у пациентов 2 группы (у 12.5 и 7.5% соответственно).

Сроки частоты формирования и обратного развития ЭПР в обеих группах больных по разному были взаимосвязаны с величиной суточных доз получаемых нейролептиков. У больных, получающих с первого дня курсовой терапии дополнительно к ТГФ пантогам актив, развитие ЭПР фиксировалось впервые в более поздние сроки курсового лечения нейролептиками и только после наращивания величины суточной дозы нейролептика, от минимальной в 1 день лечения до оптимально более высоких терапевтических доз в

последующие 3-7 дни терапии. При снижении же суточных доз нейролептиков к концу курсовой терапии (21-28 дни оценки) во 2 группе больных, получающих ТГФ в сочетании с ПА, развития ЭПР не наблюдалось уже с 25 дня лечения, тогда как на монотерапии ТГФ в 1 группе больных, несмотря на уменьшение суточных доз нейролептиков, ЭПР обнаруживались вплоть до 28 дня лечения и с большей частотой, чем в 1 день приема нейролептиков. Но по своей длительности эпизоды ЭПР от начала их появления и до дня их купирования у больных, получающих пантогам актив, были в абсолютных величинах почти в 1.5 раза короче по сравнению с теми, кто получал только ТГФ.

Установленные приоритетные корригирующие свойства пантогама актив при сочетанном применении с ТГФ выявлялись более чем в 2 раза чаще у больных, принимающих типичные нейролептики, которые, как известно, в большей степени, чем АТН, обладают свойством к развитию неврологических побочных эффектов, в том числе и наиболее выраженных.

Почти половина больных 2 группы (46%) находилась на монотерапии типичными нейролептиками или получала их в сочетании с АТН (33.8%). Почти половина (46,7%) симптомов ЭПР в 1 группе развивалась на приеме АТН.

Показатели тяжести симптомов ЭПР в ходе курсовой терапии нейролептиками в группе больных, получающих ТГФ в сочетании с ПА, в 1.3 раза превышали по степени выраженности показатели тяжести ЭПР у больных на «чистом» ТГФ. Также у больных, получающих пантогам актив, чаще наблюдались более тяжелые по клиническим проявлениям виды ЭПР, такие как акатизия, мышечная дистония. Но терапевтическая динамика симптомов акатизии и мышечной дистонии во 2 группе больных была более благоприятной, чем в 1 группе. Частота симптома акатизии среди других признаков ЭПР во 2 группе больных на лечении ТГФ и ПА от 1 до 21 дня курсовой терапии падала с 50 до 25%, а к 28 дню лечения уже отсутствовал полностью. В 1 группе больных частота акатизии, хотя изначально была и менее выраженной, чем во 2 группе, от 1 до 28 дня лечения неуклонно возрастала от 16.7 до 33.4%. Кроме того, у больных 2 группы симптом мышечной дистонии был наиболее представлен среди всех признаков ЭПР в 3 день курсового лечения (в 41.7%), но к 7 и 10 дням терапии заметно редуцировался до 33.3 и 9.1% соответственно, а в 14-28 дни уже не регистрировался вовсе. В 1 группе наблюдений симптом мышечной дистонии среди других признаков ЭПР в 1 день курсового лечения имел незначительную частоту – 5.6%, но в последующие дни частота его увеличивалась до 11.1% и сохранялась на этом уровне вплоть до 28 дня терапии. Несмотря на то, что больные 1 группы в преобладающем большинстве случаев получали АТН как в виде монотерапии, так и в сочетании с ТН, частота симптомов ЭПР у них была выше, чем во 2

группе, где чаще назначались ТН как в виде монотерапии, так и в сочетании с АТН. Эти данные показывают, что пантогам актив, введенный в схему лечения, усиливает корригирующие свойства тригексифенидила, особенно при воздействии на более тяжелые ЭПР, свойственные ТН. Однако следует заметить, что 50% пациентов 2 группы, получающих пантогам актив и не давших ЭПР в процессе нейролептической терапии, лечились типичными нейролептиками или сочетанием их с атипичными нейролептиками, тогда как в 1 группе пациентов, лечившихся только ТГФ, на монотерапии типичными нейролептиками случаев без ЭПР не было. Имелись различия по количеству больных, не давших нейролептических ЭПР при лечении разными поколениями нейролептиков: в 1 группе больных ЭПР отсутствовали у 28.6% больных, получавших АТН, и у 5.6% на лечении ТН в сочетании с АТН; во 2 группе больных, получавших АТН и ТН+АТН, экстрапирамидные расстройства не обнаруживались чаще, чем в 1 группе на монотерапии ТГФ (соответственно у 41.2 и 45.5% больных).

Пантогам актив, введенный в схему корригирующего воздействия на побочные эффекты, значительно улучшал и общую переносимость нейролептической терапии по показателям частоты иных, кроме неврологических, побочных нежелательных явлений (НЯ) нейролептической терапии. По оценке шкалы UKU на монотерапии ТГФ НЯ наблюдались в 1.7 раза чаще, чем у больных, получающих ТГФ в сочетании с ПА. На монотерапии ТГФ у больных в сумме зарегистрирован 131 симптом НЯ, а на ТГФ с применением ПА – 50, т.е. более, чем в 2.5 раза меньше. В среднем на 1 больного приходилось по 4.9 и 3.1 признака, т.е. более чем в 1.5 раза меньше НЯ обнаруживались при сочетанном применении ТГФ с ПА. Хотя тяжесть НЯ в обеих группах оценивалась преимущественно на уровне легкой степени выраженности по UKU, от 1 до 1.4 баллов, но во 2 группе в целом НЯ были тяжелее. Несмотря на изначально меньшую частоту НЯ во 2 группе, редукция их после 7 дня курсового лечения была в целом не столь интенсивной, а частота НЯ держалась на относительно большем, чем в 1 группе, уровне вплоть до 28 дня. Такие особенности НЯ также можно связать с преобладанием типичных нейролептиков при курсовом лечении больных 2 группы. Хотя в среднем купирующие ЭПР дозы ТГФ в обеих группах больных почти не различались (5.3 и 5.5 мг), но во 2 группе для купирования ЭПР требовалось меньше, чем в 1 группе, дней. Кроме того, у больных, получающих ПА, купирующий ЭПР эффект достигался при количественно меньшей суточной дозе ТГФ. В 1 группе наблюдений купирующая доза ТГФ по сравнению с начальной при развитии ЭПР увеличивалась на 89.3%, во 2 группе меньше – на 77.4%. Для коррекции нейролептических ЭПР в 1 группе требовалась средняя суточная доза ТГФ для 1 больного 4.9 мг, во 2 группе, получавших ТГФ в сочетании с ПА – 4 мг. Т.е. в

целом при введении в схему корректирующего лечения пантогам актив для купирования ЭПР требовалось в 1.2 раза меньшее количество ТГФ, что обеспечивало экономический эффект апробированного метода коррекции ЭПР.

Таким образом, пантогам актив, назначаемый больным ежедневно в суточной дозе 0.9 дополнительно в схеме корректирующего лечения тригексифенидилом побочных неврологических эффектов курсового лечения нейролептиками острых эндогенных психотических состояний, способствует лучшей переносимости нейролептической терапии в целом; при сочетанном применении с тригексифенидилом пантогам актив оказывает большее, чем ТГФ, корректирующее воздействие на нейролептические экстрапирамидные расстройства, в том числе на наиболее тяжелые, обусловленные приемом ТН, снижает их частоту и длительность, сокращает суточную потребность традиционного корректора; пантогам актив оказывает большее нейропротекторное действие на побочные ЭПР, способствуя предупреждению и профилактике развития их симптомов.

Полученные данные позволяют рассматривать пантогам актив как эффективное средство корректирующего воздействия на неврологические побочные эффекты нейролептической терапии, обладающее выраженным нейропротекторным влиянием на их формирование и клинические проявления, он может быть рекомендован как препарат выбора на пути оптимизации и усовершенствования методов коррекции и профилактики побочных эффектов нейролептиков, способствуя их лучшей переносимости в ходе курсового лечения и улучшению качества жизни пациентов.

Результаты технологии позволят улучшить качество оказываемой психиатрической помощи в целом, повышая эффективность лечебного процесса, улучшая переносимость нейролептической терапии путем персонализированного подхода к профилактике и/или коррекции тяжелых неврологических побочных явлений, тем самым способствуя формированию комплаентности больных и сокращению экономических расходов при реализации разработанного метода.

#### **Требования к медицинским организациям для внедрения технологии**

Технология предназначена для использования врачами-психиатрами в практике стационарных и амбулаторных учреждений психиатрического профиля (психиатрических больниц, психоневрологических диспансеров), а также в работе НИИ и кафедр психиатрии в рамках образовательного процесса по усовершенствованию знаний и квалификации врачей-психиатров из разных регионов РФ.

Специального медицинского оборудования не требуется.

## Список литературы:

1. Абрамова Л.И., Пантелеева Г.П. Пантогам актив как ноотропное средство нового поколения и его роль в оптимизации антипсихотической терапии больных шизофренией // Психиатрия. – 2017. – Т. 75. - № 3. – С. 68-77.
2. Аведисова А.С., Бородин В.И., Миронова Н.В. Эффективность Пантокальцина® в качестве корректора побочных эффектов антипсихотической терапии у больных шизофренией // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. – 2011. – Т. 13. - № 2. – С. 10-14.
3. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина. - 1974.
4. Копелевич В.М. Пантогам актив — инновационный препарат на основе рацемата гомопантотеновой кислоты с ноотропным, нейропротекторным и противосудорожным действием // В кн.: Пантогам и Пантогам актив. Клиническое применение и фундаментальные исследования. Под ред. Копелевича В.М. М.:Триада-фарм; 2009. С. 96-103.
5. Концевой В.А., Ротштейн В.Г., Богдан М.Н., Ряховский В.В. Пантогам в повседневной психиатрической практике // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2007. – Т. 107. - № 12. – С. 34-40.
6. Малин Д.И., Козырев В.В., Равилов Р.С. Экстрапирамидные побочные эффекты нейролептиков: классификация и современные способы лечения // Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина . – 2001. - Т. 3. - № 6. – С. 12–21.
7. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие для врачей. - 13-е изд., новое. – Харьков: «Торсинг», 1997. - Т. I. – С. 109-111,114-115.
8. Медведев В.Э., Израелян А.Ю., Гушанская Е.В., Фролова В.И. Оптимизация терапии негативных расстройств при шизофрении рацематом гопантеновой кислоты. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б.Ганнушкина. – 2013. – Т. 15. - № 6. – С. 30-37.
9. Медведев В.Э., Фролова В.И., Гушанская Е.В., Израелян А.Ю. Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении D-, L-гопантеновой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115. - № 8. – С. 28–34.
10. Мосолов С.Н. Современная антипсихотическая фармакотерапия шизофрении // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12. - № 10. - С. 646-652.
11. Пантелеева Г.П., Цуцурьковская М.Я., Мазурский М.Б., Беляев Б.С., Морозов П.В. Применение пирасетама при шизофрении (в качестве лечебного средства и корректора

- осложнений нейролептической терапии). «Клиническое значение препарата ноотропил». Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил». Москва, Cauterick, Brussele, Belgium. 15.12.1976. С. 59-70.
12. Пантелеева Г.П., Макеева В.Л. Место ноотропных препаратов в терапии нейролептического паркинсонизма // Материалы симпозиума «Патогенез, клиника и лечение паркинсонизма». Тезисы докладов. М. 1978, С. 243-246.
13. Е. В. Плотникова. Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства при шизофрении // Таврический медико-биологический вестник. – 2009. – Т. 12. – В. 1. – № 45. – С. 192-199.
14. Руденко Г.М., Звездин А.В., Врублевский А.Г., Остапенко О.В. – Применение препарата пирацетам при непереносимости нейролептиков и других психотропных средств // Материалы советско-бельгийского симпозиума «Клиническое значение препарата ноотропил». Москва, Cauterick, Brussele, Belgium. 15.12.1976. С. 71-78.
15. Тиганов А.С., Пантелеева Г.П., Абрамова Л.И., Бологов П.В., Кананович П.С., Омельченко М.А., Никифорова И.Ю. Дифференцированный подход к усовершенствованию методов предупреждения и коррекции нейролептических побочных экстрапирамидных расстройств препаратом пантогам актив у больных шизофренией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2017. – Т. 117. - № 2. – С. 72-80.
16. Abramova LI, Panteleyeva GP, Nikiforova IYu and Novozhenova TE. Differentiated Approach and Indications for Optimization of Agomelatine Therapy for Endogenous Depression // EC Psychology and Psychiatry. – Dec. 2019. - V.8. - I.12.- С. 01- 10

Подписано в печать 16.09.2020.  
Формат 60 x 90 1/16. Гарнитура «Times».  
Бумага офсетная. Печать цифровая.  
Тираж 30 экз. Заказ № 94009.

Отпечатано в типографии «Onebook.ru»  
ООО «Сам Полиграфист»  
109316, г. Москва, Волгоградский проспект,  
д. 42, корп. 5, «Технополис Москва».  
e-mail: [info@onebook.ru](mailto:info@onebook.ru)  
[www.onebook.ru](http://www.onebook.ru)