

«Утверждаю»

Президент Российского общества психиатров



«24» августа 2021 г.



## Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство

Кодирование по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем: **F32/F33**

Возрастная группа: **взрослые**

Год утверждения (частота пересмотра): **2021**

Разработчик клинической рекомендации:

- **Российское Общество Психиатров**

## II. Оглавление

III. Список сокращений.....	3
IV. Термины и определения.....	4
V. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний) .....	5
VII. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения.....	17
VIII. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов .....	34
IX. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики .....	35
X. Организация оказания медицинской помощи .....	38
XI. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния) .....	39
XII. Критерии оценки качества медицинской помощи .....	39
XIII. Список литературы .....	41
XIV. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций .....	62
XV. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций .....	63
XVI. Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата.....	65
XVII. Приложение Б. Алгоритмы действий врача .....	66
XVIII. Приложение В. Информация для пациента .....	70
XIX. Приложение Г1 -Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в клинических рекомендациях.....	71
Приложение Г1. Шкала Гамильтона для оценки депрессии .....	71
Приложение Г2. Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии .....	76
Приложение Г3. Опросник для выявления гипомании.....	80
Приложение Г4. Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений .....	83

### III. Список сокращений

АД – антидепрессант

АВП – антипсихотические средства второго поколения

АПП – антипсихотические средства первого поколения

БАР – биполярное аффективное расстройство

ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГМСМ – глубокая магнитная стимуляция мозга

ГСМ – глубокая стимуляция мозга

ДЭ – депрессивный эпизод

ИМАО-А – ингибиторы моноаминоксидазы (тип А)

ИПТ – интерперсональная (межличностная) психотерапия

КПТ – когнитивно-поведенческая психотерапия

КТ – компьютерная томография

МКБ-10 – Международная классификация болезней, травм, и состояний, влияющих на здоровье 10-го пересмотра

МКТ – магнито-конвульсивная терапия

МРТ – магнито-резонансная томография

ПАВ – психоактивные вещества

РДР – рекуррентное депрессивное расстройство

РДТ – разгрузочно-диетическая терапия

РКИ – рандомизированные контролируемые исследования

РЭГ - реоэнцефалография

СБН – стимуляция блуждающего нерва

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (в соответствии с АТХ классификацией: другие антидепрессанты)

ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция

ТПЭСМ – транскраниальная прямая электростимуляция мозга

ТРЦА – тетрациклические антидепрессанты

ТЦА – трициклические антидепрессанты (в соответствии с АТХ классификацией: неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов)

ЭКГ – электрокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

ЭСТ – электросудорожная терапия

#### IV. Термины и определения

- **Выздоровление** – ремиссия длительностью более 6 месяцев, но также ограниченная во времени.
- **Клиническая эффективность** – способность успешно достигать клинической ремиссии.
- **Неполная ремиссия** – период, во время которого отмечается значительное улучшение, но симптомы, не достигающие синдромального единства, сохраняются.
- **Обострение** – возобновление симптоматики до уровня значительной степени выраженности в период ремиссии (до выздоровления).
- **Повторный эпизод** – развитие нового эпизода после выздоровления от предыдущего.
- **Полное выздоровление (восстановление)** - полный возврат социального и трудового функционирования без какой-либо остаточной депрессивной симптоматики.
- **Полная ремиссия** – отсутствие каких-либо признаков аффективного расстройства на протяжении 6 месяцев.
- **Резистентность к психотерапии** – отсутствие терапевтического эффекта на два курса адекватной терапии антидепрессантами (АД) различных групп при достаточных дозах и длительности проведения.
- **Ремиссия (симптоматическая)** – выраженность симптоматики по шкале Гамильтона для оценки депрессий меньше 7 баллов и/или по шкале Монгомери-Асберг меньше 10 баллов.
- **Терапевтический эффект (респонс)** - 50%-ное улучшение симптоматики по психометрическим шкалам для оценки депрессий.
- **Эффективность (фармакологическая)** – это способность препарата производить предполагаемый эффект.

## **V. Краткая информация по заболеванию или состоянию (группе заболеваний или состояний)**

### **1. Определение заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний)**

**Депрессивный эпизод (ДЭ)** – аффективное расстройство, характеризующееся в типичных случаях снижением настроения, утратой интересов и удовольствия, снижением энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности. Отмечается выраженная утомляемость даже при незначительном усилии. К другим симптомам относятся сниженная способность к сосредоточению и вниманию; сниженные самооценка и чувство уверенности в себе; идеи виновности и уничтожения (даже при легком типе эпизода); мрачное и пессимистическое видение будущего; идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид; нарушенный сон; сниженный аппетит [1].

**Рекуррентное депрессивное расстройство (РДР)** – аффективное расстройство, характеризующееся повторными эпизодами депрессий, как указано в F32, без анамнестических данных об отдельных эпизодах приподнятого настроения, гиперактивности, которые могли отвечать критериям гипоманиакального, маниакального или смешанного аффективного эпизода (F30.-) [1].

### **2. Этиология и патогенез заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

Этиология и патогенез ДЭ и РДР до настоящего времени окончательно не установлены. По всей видимости, возникновение депрессивных расстройств детерминировано сочетанием множества факторов: биологических (конституционально-генетических), психологических и социальных. Среди биологических концепций традиционной является моноаминовая теория депрессии, согласно которой основным патогенетическим механизмом ее возникновения является недостаточность синаптической активности моноаминов (серотонина, дофамина, норадреналина) головного мозга. Как значимые рассматриваются и другие патофизиологические процессы: проявления психосоциального и биологического дистресса, хронобиологическая гипотеза, нарушение процессов нейропластичности, дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, синтеза нейротрофинов, транскрипционного фактора CREB, а также нейроанатомические особенности гиппокампа, миндалевидного тела (амигдалы), прилежащего ядра и других областей мозга [2, 3, 4].

### **3. Эпидемиология заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

ДЭ и РДР относятся к наиболее распространенным психическим нарушениям. Эти расстройства, как правило, полностью редуцируются в периоды ремиссий, и степень

социальной дезадаптации пациентов определяется частотой, длительностью и тяжестью развивающихся у них рецидивов депрессивной симптоматики. Больные РДР относятся к контингенту наиболее «сохранных» страдающих психическими расстройствами пациентов, однако смертность при РДР лишь немного уступает смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, поскольку до 15% депрессивных больных совершают суициды. В настоящее время депрессия занимает второе место в мире среди всех медицинских причин инвалидности и смертности, а среди лиц молодого возраста (до 45 лет) она уже давно держит пальму первенства по этому показателю [5]. Согласно прогнозу Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. РДР выйдет на первое место по этим показателям [5, 6, 7]. Высокая распространенность РДР (среди мужчин - около 6%, среди женщин – до 15%), частое рецидивирование (у 85% больных отмечаются повторные эпизоды), склонность к затяжному течению и хронификации эпизодов, утяжеление течения и исходов соматических и психических коморбидных расстройств, а также другие многочисленные проблемы, связанные с ущербом, наносимым этим заболеванием, определяют высокий интерес специалистов к новым возможностям в области терапии депрессии.

#### **4. Особенности кодирования заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний) по Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем.**

##### **Депрессивный эпизод (F32):**

F32.0 – Депрессивный эпизод легкой степени;

F32.00 – Депрессивный эпизод легкой степени без соматических симптомов;

F32.01 – Депрессивный эпизод легкой степени с соматическими симптомами;

F32.1 – Депрессивный эпизод средней степени;

F32.10 – Депрессивный эпизод средней степени без соматических симптомов;

F32.11 – Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами;

F32.2 – Депрессивный эпизод тяжелой степени без психотических симптомов;

F32.3 – Депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами;

F32.33 – Депрессивно-бредовое состояние с конгруэнтным аффекту бредом;

F32.34 – Депрессивно-бредовое состояние с неконгруэнтным аффекту бредом;

F32.38 – Другой депрессивный эпизод тяжелой степени с другими психотическими симптомами;

F32.8 – Другие депрессивные эпизоды;

F32.9 – Депрессивный эпизод неуточненный.

##### **Рекуррентное депрессивное расстройство (F33):**

F33.0 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени;

F33.00 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени без соматических симптомов;

F33.01 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени с соматическими симптомами;

F33.1 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени;

F33.10 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени без соматических симптомов;

F33.11 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени с соматическими симптомами;

F33.2 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени без психотических симптомов;

F33.3 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами;

F33.33 – Депрессивно-бредовое состояние, монополярный тип с конгруэнтным аффекту бредом;

F33.34 – Депрессивно-бредовое состояние, монополярный тип с неконгруэнтным аффекту бредом;

F33.38 – Другое рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с другими психотическими симптомами;

F33.4 – Рекуррентное депрессивное расстройство, текущее состояние ремиссии;

F33.8 – Другие рекуррентные депрессивные расстройства;

F33.9 – Рекуррентное депрессивное расстройство неуточненное.

## **5. Классификация заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

Систематика депрессий, представленная в МКБ-10 (диагностические классы F32-F33), опирается на синдромальный подход с использованием операциональных критериев, обеспечивающих максимальную клиническую однородность, воспроизводимость и сопоставимость выделяемых диагностических категорий.

Центральное место в систематике занимает категория «депрессивный эпизод». В соответствии с вариантами течения выделяются следующие формы заболевания: единичный ДЭ и РДР. Основанием для такого разделения является то, что значительная часть больных переносит только один эпизод [1].

Ввиду важности для лечения и определения тактики ведения выделяют три степени тяжести ДЭ: легкую, среднюю (умеренную) и тяжелую. Три степени тяжести так обозначены, чтобы включить большой диапазон клинических состояний, которые встречаются в психиатрической практике. Больные с легкими формами ДЭ часто встречаются в первичных медицинских и общих медицинских учреждениях, в то время как

стационарные отделения в основном имеют дело с больными, у которых депрессия более тяжелой степени. Дифференциация между легкой, умеренной и тяжелой степенью основывается на сложной клинической оценке, которая включает число, тип и тяжесть присутствующих симптомов. Полнота обычной социальной и трудовой деятельности зачастую может помочь в определении тяжести ДЭ [1].

В зависимости от выраженности соматических проявлений в клинической картине депрессий легкой и средней степени тяжести выделяются депрессивные эпизоды с соматическими и без соматических симптомов. Симптомы, которые обозначаются как «соматические», могли бы также называться «меланхолическими», «витальными», «биологическими» или «эндогенорморфными». Предполагается, что при тяжелом депрессивном эпизоде соматический синдром почти всегда присутствует [1].

#### **6. Клиническая картина заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний).**

В типичных случаях больной с ДЭ страдает от сниженного настроения, утраты интересов и удовольствия, снижения энергичности, которое может привести к повышенной утомляемости и сниженной активности. Отмечается выраженная утомляемость даже при незначительном усилии. К другим симптомам относятся: сниженная способность к сосредоточению и вниманию, сниженные самооценка и чувство уверенности в себе, идеи виновности и уничижения (даже при легком типе эпизода), мрачное и пессимистическое видение будущего, идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид, нарушенный сон, сниженный аппетит.

Сниженное настроение мало колеблется в течение дней, и часто нет реакции на окружающие обстоятельства, но могут быть характерные суточные колебания. В некоторых случаях тревога, отчаяние и двигательная ажитация временами могут быть более выраженными, чем депрессия, а изменения настроения также могут быть маскированы дополнительными симптомами: раздражительностью, чрезмерным употреблением алкоголя, истерическим поведением, обострением предшествующих фобических или навязчивых симптомов, ипохондрическими идеями.

Некоторые из вышеуказанных симптомов могут быть выраженными и обнаруживают характерные признаки, которые считаются как имеющие специальное клиническое значение. Наиболее типичными примерами являются соматические и психотические симптомы.

В некоторых случаях в структуре депрессивного эпизода наблюдаются субсиндромальные маниакальные симптомы, независимо от того, возникают ли они в рамках БАР или РДР. МКБ-10 не разделяет смешанные состояния по доминирующему аффекту. В отличие от МКБ-10, в DSM-5 вводится уточняющий спецификатор «смешанные



черты» и выделяются депрессивный эпизод со смешанными чертами и маниакальный эпизод со смешанными чертами.

Диагностические критерии депрессии со смешанными чертами идентичны для депрессивного эпизода в рамках РДР и БАР. Пациент должен удовлетворять критериям депрессивного эпизода и иметь 3 или более симптома мании/гипомании:

- приподнятое или экспансивное настроение;
- завышенная самооценка или напыщенность;
- повышенная разговорчивость или речь с напором;
- полет идей или скачка мыслей;
- увеличение энергии или целенаправленной активности;
- рискованное поведение;
- снижение потребности во сне.

Симптомы должны определяться большую часть времени в период депрессивного эпизода и быть заметны окружающим, поведение должно отличаться от обычного [8]. Учитывая значительное число исследований, в которых подтверждается частое выявление субсиндромальных маниакальных симптомов в структуре депрессивных эпизодов, независимо от того, возникают ли они в рамках БАР или РДР, а также высокий удельный вес депрессии со смешанными чертами среди всех вариантов депрессивного синдрома [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15], представляется целесообразным выделение этого подтипа депрессии в настоящих КР.

## **VI. Диагностика заболевания или состояния (группы заболеваний или состояний), медицинские показания и противопоказания к применению методов диагностики.**

Первичная оценка депрессивного синдрома и постановка диагноза и должна проводиться врачом-психиатром. Схема алгоритма действий врача представлена в Приложении Б (пункт 1.1., подсхема «Диагностика пациента (взрослые) с ДР или РДР»).

### **Критерии установления заболевания или состояния**

Ниже приводятся диагностические критерии по МКБ-10.

#### **F32 Депрессивный эпизод.**

Общие диагностические указания:

А. наиболее типичные симптомы:

1. сниженное настроение
2. утрата интересов и удовольствия
3. повышенная утомляемость и сниженная активность

В. другие общие симптомы:

1. снижение способности концентрации внимания

2. сниженные самооценка и чувство уверенности в себе
3. идеи вины и самоуничужения
4. мрачное и пессимистическое видение будущего
5. идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид
6. нарушенный сон
7. сниженный аппетит

С. состояние пониженного настроения мало подвержено изменениям в течение депрессивного эпизода, однако настроение может претерпевать суточные колебания (более снижено в утренние часы)

Д. категории **F32.0**, **F32.1** и **F32.2** применяются в случае однократного депрессивного эпизода; в случае двух и более депрессивных эпизодов применяются категории рекуррентного депрессивного расстройства (**F33**).

Е. в анамнезе не выявлено маниакальных/гипоманиакальных симптомов, отвечающих критериям маниакального эпизода

Ф. эпизод нельзя приписать употреблению психоактивных веществ или органическому психическому расстройству

В МКБ-10 также может выделяться соматический синдром депрессии в случае присутствия как минимум четырех из следующих симптомов:

1. снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно приятной для больного;
2. отсутствие обычной реакции на события или деятельность;
3. пробуждение утром за два или более часа до обычного времени;
4. депрессия тяжелее по утрам;
5. объективные свидетельства заметной психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные или описанные другими лицами);
6. заметное снижение аппетита;
7. снижение веса (пять или более процентов от веса тела в прошлом месяце);
8. заметное снижение либидо.

Большое значение для оценки состояния больного и определения места и метода лечения, а также дальнейшего маршрута оказания медицинской помощи имеет дифференциация депрессий по степени тяжести (табл. 1).

**Таблица 1.** Критерии диагностики разной степени тяжести ДЭ

<b>Степень тяжести депрессии</b>	<b>Основные симптомы</b>	<b>Дополнительные симптомы</b>
Легкая	2 или 3	2 и более
Средняя	2 или 3	3 и более
Тяжелая: <ul style="list-style-type: none"> <li>• без психотических симптомов</li> <li>• с психотическими симптомами</li> </ul>	3  бред, галлюцинации, депрессивный ступор	4 и более

### **F32.0 Депрессивный эпизод легкой степени**

А. необходимо присутствие по крайней мере двух из трех типичных симптомов, описанных в **F32**

В. с данными симптомами должны сочетаться, по меньшей мере, два из других общих симптомов, описанных в **F32**

С. ни один из указанных симптомов не должен быть значительно выражен

Д. минимальная длительность эпизода – две недели

### **F32.00 Депрессивный эпизод легкой степени без соматических симптомов**

**F32.01 Депрессивный эпизод легкой степени с соматическими симптомами**  
(четыре или более соматических симптома или два-три сильно выраженных симптома)

### **F32.1 Депрессивный эпизод средней степени**

А. необходимо присутствие по крайней мере двух из трех типичных симптомов и три (лучше – четыре) других общих симптома, описанных в **F32**

В. степень тяжести определяется либо тяжестью симптомов, либо обилием симптоматики

С. значительные затруднения в трудовой и социальной адаптации

Д. минимальная длительность эпизода – две недели

### **F32.10 Депрессивный эпизод средней степени без соматических симптомов**

**F32.11 Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами**  
(четыре или более соматических симптома или два-три сильно выраженных симптома)

### **F32.2 Депрессивный эпизод тяжелой степени без психотических симптомов**

А. проявляется значительной напряженностью или агитацией, либо особенно выраженной заторможенностью

В. присутствуют все три типичных симптома депрессивного эпизода **F32**, плюс четыре или более других симптомов, часть из которых должны быть тяжелой степени.

С. больной практически не способен продолжать трудовую, социальную и домашнюю деятельность. Такая деятельность может выполняться очень ограничено

Д. минимальная длительность эпизода – две недели; в случае особой тяжести симптомов диагноз **F32.2** выставляется в сроки менее двух недель

### **F32.3 Депрессивный эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами**

А. расстройство соответствует критериям **F32.2**

В. клиническая картина дополняется бредом, галлюцинациями или депрессивным ступором

С. бред и галлюцинации конгруэнтны или неконгруэнтны аффекту

### **F32.33 Депрессивно-бредовое состояние с конгруэнтным аффекту бредом**

### **F32.34 Депрессивно-бредовое состояние с неконгруэнтным аффекту бредом**

**F32.38 Другой депрессивный эпизод тяжелой степени с другими психотическими симптомами**

**F32.8 Другие депрессивные эпизоды**

А. эпизод не соответствует критериям **F32.0- F32.3**

В. имеются клинические основания считать расстройство депрессивным по своей природе (например, флюктуирующая смесь депрессивных симптомов с не имеющими диагностического значения симптомами, такими как напряжение, беспокойство или отчаяние; смесь соматических депрессивных симптомов с постоянной болью или истощаемостью, не обусловленными органическими причинами)

**F32.9 Депрессивный эпизод неуточненный**

**F33 Рекуррентное депрессивное расстройство**

Общие диагностические указания:

А. повторный депрессивный эпизод, отвечающий диагностическим критериям **F32**

В. по крайней мере, один депрессивный эпизод любой степени тяжести в прошлом, длившийся не менее двух недель и отделенный от настоящего эпизода периодом минимум в 2 месяца, в течение которых не наблюдалось каких-либо значимых аффективных симптомов (иначе необходимо диагностировать другое рекуррентное аффективное расстройство **F38.1**)

С. отсутствие в прошлом эпизодов, соответствующих критериям гипоманиакального или маниакального эпизода (**F30**), за исключением коротких эпизодов легкого приподнятого настроения и гиперактивности, которые отвечают критериям гипомании и следуют непосредственно вслед за депрессивным эпизодом (иногда они могут быть спровоцированы лечением депрессий)

**F33.0 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени**

А. удовлетворяются критерии **F33**, а текущий эпизод отвечает критериям депрессивного эпизода легкой степени **F32.0**

**F33.00 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени без соматических симптомов**

**F33.01 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод легкой степени с соматическими симптомами**

**F33.1 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени**

А. удовлетворяются критерии **F33**, а текущий эпизод отвечает критериям депрессивного эпизода средней степени **F32.1**

**F33.10 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени без соматических симптомов**

**F33.11 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод средней степени с соматическими симптомами**

**F33.2 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелый степени без психотических симптомов**

А. удовлетворяются критерии **F33**, а текущий эпизод отвечает критериям тяжелого депрессивного эпизода без психотических симптомов **F32.2**

**F33.3 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой степени с психотическими симптомами**

А. удовлетворяются критерии **F33**, а текущий эпизод отвечает критериям тяжелого депрессивного эпизода с психотическими симптомами **F32.3**

В. бред и галлюцинации конгруэнтны или неконгруэнтны аффекту

**F33.33 Депрессивно-бредовое состояние, монополярный тип с конгруэнтным аффекту бредом**

**F33.34 Депрессивно-бредовое состояние, монополярный тип с неконгруэнтным аффекту бредом**

**F33.38 Другое рекуррентное депрессивное расстройство, текущий эпизод тяжелой депрессии с другими психотическими симптомами**

**F33.4 Рекуррентное депрессивное расстройство, текущее состояние ремиссии**

А. критерии **F33** удовлетворяются для прошлых эпизодов, а текущий эпизод отвечает критериям тяжелого депрессивного эпизода с психотическими симптомами **F32.3**, но текущее состояние не отвечает критериям депрессивного эпизода какой-либо степени и не отвечает критериям других расстройств в рубрике F30-F39

**F33.8 Другие рекуррентные депрессивные расстройства**

**F33.9 Рекуррентное депрессивное расстройство неуточненное**

### **1. Жалобы и анамнез**

- Всем пациентам в качестве первичной диагностики рекомендуется проведение мероприятий по выявлению симптомов депрессии в психическом статусе пациента [1, 16, 17, 18].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** В симптоматологии депрессивных расстройств выделяют аффективные, психомоторные, когнитивные, психовегетативные и соматические нарушения. При этом ядерными симптомами депрессии являются подавленное настроение, ангедония, потеря активности и энергии [1]. Поскольку многие пациенты с депрессивными расстройствами изначально не предъявляют жалоб на данные симптомы, целенаправленный расспрос крайне важен.

- Всем пациентам, у которых в психическом статусе были выявлены симптомы депрессии, в качестве обязательных шагов рекомендуется:

- оценить соответствие имеющейся у пациента симптоматики критериям диагностики депрессивного эпизода [1, 16, 17, 18].

- получить данные анамнеза или медицинской документации о наличии предшествовавших депрессивных эпизодов [1, 16, 17, 18].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** для оценки тяжести депрессивного расстройства и терапевтической динамики состояния целесообразно использование рейтинговых шкал: шкалы Гамильтона для оценки депрессии (англ. *Hamilton Rating Scale for Depression*) (см. приложение Г1) и шкалы Монтгомери-Асберг для оценки депрессии (англ. *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) (см. приложение Г2)

- Всем пациентам с диагностированным первичным или повторным депрессивным эпизодом рекомендуется провести скрининг на выявление маниакальных симптомов с целью выявления депрессивного эпизода со смешанными чертами (симптомами субсиндромальной гипомании) [11, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Всем пациентам с диагностированным первичным или повторным депрессивным эпизодом с целью исключения диагноза биполярного аффективного расстройства рекомендуется проводить целенаправленный клинический опрос, направленный на выявление маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов в анамнезе [30, 31, 32].

- **Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** Ретроспективное выявление гипомании является сложной практической задачей, и в настоящее время не существует эффективного объективизированного инструмента, позволяющего ее решить [30]. Для выявления возможных гипоманий в анамнезе целесообразно проведение скрининга на наличие гипоманий в анамнезе с использованием валидизированной русскоязычной версии шкалы HCL-32 (*Hypomania Checklist*) (см. приложение Г3) [33, 34].

- Всем пациентам с диагностированным первичным или повторным депрессивным эпизодом с целью исключения экзогенных и соматогенных причин возникновения депрессивной симптоматики рекомендуется провести тщательный сбор анамнестических данных

– о наличии травм, инфекционных заболеваний головного мозга, соматических заболеваний, предшествовавших развитию депрессивных симптомов [35];

– об употреблении психоактивных веществ или лекарственных препаратов, которые могут вызвать симптомы депрессии, непосредственно перед началом депрессивного эпизода [36, 37, 38].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

## **2. Физикальное обследование**

• В дополнение к стандартному физикальному обследованию всем пациентам рекомендовано провести осмотр кожных покровов с целью выявления следов от инъекций для исключения факта приема пациентом психоактивных веществ или лекарственных препаратов, которые могут вызывать депрессивные симптомы [36, 37].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

## **3. Лабораторные диагностические исследования**

*Не существует каких-либо лабораторных методов диагностики ДЭ и РДР. Перед назначением терапии, для проведения дифференциальной диагностики ДЭ с другими заболеваниями, при необходимости госпитализации и для оценки различных рисков соматическому здоровью целесообразно проведение дополнительных методов обследования, к которым относятся:*

- *общий (клинический) анализ крови;*
- *для оценки функции почек – исследование уровня креатинина в крови и в моче, общий (клинический) анализ мочи;*
- *для оценки функции печени – исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови.*

• Всем пациентам для оценки метаболического синдрома рекомендуется исследование уровня глюкозы в крови [40].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

• Всем пациентам для оценки метаболического синдрома рекомендуется проведение анализа крови по оценке нарушений липидного обмена биохимического [40, 41].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Всем пациентам для оценки функции щитовидной железы рекомендуется исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови [42].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** *Скрининг уровня гормонов щитовидной железы рекомендуется для первичных пациентов, которым никогда ранее не проводилось это исследование, или при наличии клинических или анамнестических показаний [43].*

#### **4. Инструментальные диагностические исследования**

*Не существует каких-либо инструментальных методов диагностики ДЭ и РДР.*

- Перед назначением терапии, для проведения дифференциальной диагностики ДЭ с другими заболеваниями, при необходимости госпитализации и для оценки различных рисков соматическому здоровью всем пациентам рекомендовано провести дополнительные методы обследования [17, 40, 44], к которым относятся:

- электрокардиография (ЭКГ) [45, 46];
- электроэнцефалография (ЭЭГ) [47];
- реоэнцефалография (РЕГ) [48, 49];
- ультразвуковая доплерография [50];
- магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга (предпочтительно) [51]/ компьютерная томография (КТ) головного мозга [50, 52].

**Уровень достоверности доказательств – 3, Уровень убедительности рекомендации – В.**

**Комментарии:** *МРТ или КТ и ЭЭГ рекомендуется для первичных больных, которым никогда ранее не проводились эти исследования, или при наличии клинических или анамнестических показаний.*

#### **5. Иные диагностические исследования**

- Всем пациентам рекомендуется в обязательном порядке направленное клиничко-анамнестическое обследование с целью выявления факторов риска суицида [53, 54].

**Уровень достоверности доказательств – 2, Уровень убедительности рекомендации – В.**

**Комментарии:** *При оценке суицидального риска рекомендуется учитывать следующие факторы: наличие суицидальных мыслей, намерений, планов и поведения; наличие суицидальных попыток в прошлом; доступ к средствам самоубийства и летальность этих средств; наличие сильной тревоги, паники, возбуждения и/или импульсивности; наличие психотических симптомов, таких как императивные галлюцинации, или снижение критичности к себе, своим суждения, действиям и их*



последствиям; употребление алкоголя и/или других ПАВ; наличие суицида в семейном анамнезе; отсутствие сдерживающих факторов (например, поддержки родных и близких, наличия детей, беременности, религиозности, понимания своих семейных обязанностей, трудовой занятости, наличия психологических навыков преодоления, наличия определенного жизненного оптимизма и др.).

Для оценки тяжести суицида и суицидального риска целесообразно использование Колумбийской шкалы серьёзности суицидальных намерений (англ. *Columbia Suicide Severity Rating Scale*) (см. приложение Г4).

- Пациентам с сопутствующими расстройствами личности и/или дифференциально-диагностическими трудностями рекомендована консультация медицинского психолога и проведение патопсихологического-экспериментального-психологического исследования [55].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Перед назначением терапии, для проведения дифференциальной диагностики ДЭ с другими заболеваниями, исключения противопоказаний к ряду препаратов, которые назначаются при ДЭ, при необходимости госпитализации и для оценки различных рисков соматическому здоровью всем пациентам рекомендуется консультация врача-терапевта, врача-невролога, врача-офтальмолога, для женщин – консультация врача-акушера-гинеколога [17, 35, 56, 57]:

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

## **VII. Лечение, включая медикаментозную и немедикаментозную терапии, диетотерапию, обезболивание, медицинские показания и противопоказания к применению методов лечения**

До начала терапии следует составить индивидуальный план лечения, учитывающий преимущество различных этапов терапии, эффективность и переносимость предшествующей терапии, клинические особенности состояния (например, наличие психотической симптоматики, возбуждения, тревоги, нарушений сна или атипичных симптомов), тяжесть болезни и риск суицида, комплаентность больного, злоупотребление ПАВ, наличие сопутствующих заболеваний и принимаемую в связи с ними терапию, возможность наступления беременности и другие индивидуальные факторы, способные повлиять на эффективность и переносимость назначаемого АД. При наличии показаний (например, в случае сочетания психотических симптомов и суицидальных мыслей) следует рассмотреть вопрос о стационарном лечении. Проведение тимоаналептической терапии в острой фазе заболеваний требует также как минимум еженедельного динамического

наблюдения за психическим и соматическим состоянием пациента, включая периодическую ревизию диагноза и оценку суицидального риска, мониторинг ответа на терапию и развитие побочных эффектов, а также проверку комплаентности больного и формирование приверженности терапии с использованием различных психообразовательных методик.

Важной для понимания течения и терапии ДЭ и РДР является динамическая модель заболевания, предложенная D.J. Kupfer (1991) (рис. 1) [58].



**Рисунок 1.** Схема течения ДЭ и РДР и этапов терапии

В соответствии с этой моделью в лечении ДЭ важно следовать всем трем основным терапевтическим этапам: 1) купирующая (активная) терапия, 2) продолженная или стабилизирующая терапия и 3) длительная противорецидивная (профилактическая) терапия.

### **1. Купирующая терапия ДЭ на 1 этапе**

- Для пациентов, удовлетворяющих современным диагностическим критериям ДЭ и РДР (МКБ-10), рекомендуется применение тимоаналептической фармакотерапии: назначение АД в эффективных дозах [59, 60, 61].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии.** АД следует назначать в минимальных эффективных дозах; при отсутствии побочных эффектов или при редукции побочных эффектов в течение нескольких дней рекомендуется производить увеличение дозы в пределах стандартных дозировок до тех пор, пока симптоматика не начнет ослабевать. В случае отсутствия динамики или недостаточного эффекта (степень редукции симптоматики от 25% до 50%) через 3-4 недели рекомендуется наращивание дозы до максимальной (табл. 2) [61].

Тимоаналептический эффект обычно возникает через 3–4 недели лечения, однако в некоторых случаях, особенно при применении СИОЗС, улучшение развивается более постепенно и достижение полноценного эффекта наблюдается на 4–6-й или даже 8-й неделе. У большинства респондеров на терапию клиническое улучшение становится

заметным уже в течение первых двух недель лечения. Обычно такой ранний ответ связан с более благоприятным прогнозом курсовой эффективности проводимой терапии.

Современные критерии депрессивного синдрома могут включать довольно гетерогенные группы больных с различными типами депрессий в диапазоне от биологически детерминированных состояний (так называемых эндогенных или меланхолических депрессий) до в разной степени ситуационно спровоцированных или связанных с личностной патологией (так называемых реактивных или невротических депрессий). К сожалению, большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) лекарственных средств с антидепрессивным эффектом использовало обобщенные недифференцированные критерии ДЭ, и не представляется возможным выделить их доказательную эффективность в отношении отдельных клинических вариантов, например, при тревожной, меланхолической (с соматическими симптомами), атипичной, заторможенной (с кататоническими симптомами), сезонной или с преобладанием когнитивных нарушений).

Не существует доказательных данных о большей эффективности или более быстром начале действия АД какого-либо одного класса, хотя при тяжелых, требующих госпитализации, депрессиях некоторые ТЦА (амитриптилин\*\* и кломипрамин\*\*) и венлафаксин оказываются несколько эффективнее, чем селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [64, 65]. В отношении АД второго поколения сравнительный мета-анализ 117 РКИ, включавший 25,928 больных, показал, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин\*\* были несколько более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин\*\*, флувоксамин и пароксетин\*\* [66]. АД прежде всего различаются по профилю побочных эффектов, потенциалу взаимодействия с другими препаратами и опасности передозировки. АД из классов СИОЗС, СИОЗСН, а также другие АД второго и третьего поколений в целом переносятся лучше, чем препараты первого поколения (ТЦА), что способствует уменьшению вероятности самостоятельного отказа пациентов от их приема.

**Таблица 2. Рекомендуемые дозы АД**

Генерическое название	Стартовая доза (мг/с)	Диапазон доз (мг/с)
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина</b>		
Пароксетин**	20	20–50
Сертралин**	50	50–200
Флувоксамин	50-100	100–300
Флуоксетин**	20	20–80
Циталопрам	20	20–40
Эсциталопрам	10	10–20
<b>Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)</b>		
Венлафаксин	75	75–375 (>225 в стационарных условиях)
Дулоксетин	60	60–120

Милнаципран	100	100
<b>Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов (трициклические АД)</b>		
Амитриптилин**	50–75	150–300 (>150 в стационарных условиях)
Имипрамин**	25–75	150–300 (>200 в стационарных условиях)
Кломипрамин**	50–75	100–250
Пипофезин** (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)	25–50	150–500
<b>Норадренергические и специфические серотонинергические АД (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)</b>		
Миансерин	30	60–90
Миртазапин	15–30	15–45
<b>Специфические серотонинергические АД (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)</b>		
Тразодон	100	150–600 (>450 в стационарных условиях)
<b>Ингибиторы моноаминоксидазы типа А</b>		
Пирлиндол (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)	50–75	150–400
<b>Мелатонинергические АД (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)</b>		
Агомелатин**	25	25–50
<b>Серотонинергические модуляторы (в соответствии с АТХ – другие антидепрессанты)</b>		
Вортиоксетин	10	10–20

### 1.1. Купирующая терапия ДЭ легкой степени

Лечение легких ДЭ обычно осуществляется амбулаторно в рамках первичного звена психиатрической помощи.

- Пациентам с легким ДЭ рекомендовано назначение АД в пероральной форме: СИОЗС [59, 62, 63, 64, 65, 67] и других антидепрессантов новых поколений (агомелатин\*\*, вортиоксетин) [68, 69, 70].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** в некоторых случаях при легком ДЭ пациентам, не желающим принимать традиционные антидепрессанты, может быть рекомендован прием растительных препаратов [71, 72].

- Пациентам с легким ДЭ в некоторых случаях (в зависимости от индивидуальных особенностей и/или запросов пациента) рекомендовано ограничиться применением психотерапии, социально-реабилитационной работы, групповой психообразовательной работы с больными с психическими расстройствами и расстройствами поведения [73, 74, 75, 76, 77].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *Преимущественный выбор в пользу АД по сравнению с психотерапией следует осуществлять у больных с наличием развернутых депрессий в анамнезе, с хорошим эффектом АД в прошлых эпизодах, наличием субпороговых депрессий в течение последних двух лет, а также при отсутствии эффекта психосоциальных интервенций или при наличии РДР у ближайших родственников.*

### **1.2. Купирующая терапия ДЭ средней степени**

Лечение больных с умеренным ДЭ в зависимости от особенностей депрессии и социальных условий проводят амбулаторно, полустационарно или в стационаре. С учетом высокого риска резкого изменения состояния у одиноких больных, проживающих отдельно от родственников, а также вероятного появления суицидальных мыслей лечение предпочтительнее осуществлять в условиях стационара или полустационара при условии добровольного согласия пациента.

- Пациентам с умеренным ДЭ рекомендуется назначение АД в пероральной форме: СИОЗС [59, 62, 64, 65, 67], СИОЗСН (в соответствии с АТХ – другие АД) [78, 79, 80, 81], мirtазапина [82, 83], агомелатина\*\* [68, 69] и вортиоксетина [70].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *ТЦА при купирующей терапии ДЭ средней степени обычно рассматривают как препараты второго выбора в связи с менее благоприятным профилем переносимости, как отмечалось выше [64, 65]. В отношении назначения ИМАО-А имеется меньше согласия, их чаще рекомендуют использовать при лечении атипичных депрессий и на стадиях резистентности к терапии.*

*При умеренном ДЭ по возможности проводят психотерапию в сочетании с фармакотерапией.*

### **1.3. Купирующая терапия ДЭ тяжёлой степени**

Лечение больных с тяжелым ДЭ предпочтительнее проводить в условиях стационара.

- Пациентам с тяжелым ДЭ без психотических симптомов рекомендовано назначение АД с широким спектром нейрхимического механизма действия: СИОЗСН, мirtазапин, ТЦА, обладающих несколько большей эффективностью при лечении депрессий тяжелой степени по сравнению с СИОЗС [64, 65, 84 85, 86, 87, 88, 89].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *предпочтение в силу лучшей переносимости следует отдать СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) либо мirtазапину, а потом ТЦА*

(имипрамин\*\*, амитриптилин\*\*, кломипрамин\*\*). СИОЗС и гетероциклические препараты первого поколения (в соответствии с классификацией АТХ – другие АД) (пирлиндол, типофезин\*\*, тразодон и др.), обладающие несколько лучшей переносимостью, но и меньшей эффективностью, являются препаратами второго выбора.

Для некоторых АД (кломипрамин\*\*) разрешено использование внутримышечного и/или внутривенно-капельного способа введения.

Психотерапия на первых этапах лечения тяжёлой депрессии, как правило, неэффективна.

- Лечение пациентов с ДЭ с высоким суицидальным риском рекомендовано проводить в условиях стационара с рассмотрением возможности быстрого проведения ЭСТ [17, 90, 91, 92, 93, 94, 95].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии.** По сравнению с СИОЗС более тяжёлые последствия в случае передозировки АД при приеме их с суицидальной целью наблюдаются при приеме ТЦА, венлафаксина и мirtазапина.

#### **1.4. Купирующая терапия ДЭ тяжёлой степени с психотическими симптомами**

Лечение тяжелого ДЭ с психотическими симптомами необходимо проводить в условиях стационара. Терапевтическая тактика направлена на быстрейшее достижение «обрыва» психотических симптомов.

- Пациентам с тяжелым ДЭ с психотическими симптомами рекомендовано с первых дней назначение АД с широким спектром нейрохимического механизма действия (СИОЗСН, ТЦА, ТРЦА) в сочетании с АВП [96, 97, 98, 99].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** если прием препарата per os затруднен в связи с психическим состоянием больного, возможно в/м применение антипсихотических средств. В случае хорошей переносимости дозы препаратов быстро доводят до максимальных.

Среди СИОЗС при терапии психотической депрессии наиболее убедительны данные об эффективности использования флувоксамина, что, предположительно, связано с его высоким аффинитетом к сигма-1-рецепторам [100, 101, 102, 103].

#### **1.5. Купирующая терапия ДЭ со смешанными чертами.**

Монотерапия АД не должна использоваться при депрессии со смешанными чертами, независимо от диагностической принадлежности ДЭ (РДР, БАР II или БАР I), учитывая их сомнительную эффективность при лечении депрессии в рамках БАР и способностью вызывать или усиливать маниакальную симптоматику и дестабилизировать настроение [20, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 119].

В настоящее время не существует каких-либо лекарственных препаратов, имеющих официальное разрешение к медицинскому применению при лечении ДЭ со смешанными чертами. Однако большинство АВП, хотя и не все, оказались эффективными при депрессии со смешанными чертами и/или при депрессии [120]. Большинство исследований, изучавших эффективность АВП (атипичных антипсихотических средств) при лечении депрессии со смешанными чертами, проводились у пациентов с БАР, поэтому их результаты должны экстраполироваться на РДР с определенной осторожностью. Имеется также опыт эффективного использования АПП и производных бензодиазепамина при лечении депрессии со смешанными чертами. Однако АПП имеют много тяжелых побочных эффектов, а производные бензодиазепамина – риск развития зависимости [28].

- ~~Всем пациентам ДЭ со смешанными чертами, получающим терапию АВП, рекомендуется назначение АВП с целью достижения полной ремиссии симптомов депрессии [10, 28, 121, 122, 123].~~

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, не получающим терапию, рекомендовано назначение АВП:

- #луразидон в дозе 20–60 мг/сут [124, 125, 126].

**Уровень достоверности доказательств – 2, Уровень убедительности рекомендации – А.**

- или #зипрасидон в дозе 40–160 мг/сут. [127, 128].

**Уровень достоверности доказательств – 2, Уровень убедительности рекомендации – В.**

- Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, получающим монотерапию АД с положительным эффектом, у которых не наблюдается усиления выраженности гипоманиакальных симптомов, рекомендовано продолжать терапию АД с целью достижения полной ремиссии [26, 28, 123, 129].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, получающим монотерапию АД, у которых наблюдается усиление выраженности гипоманиакальных симптомов, рекомендована отмена АД [28, 129].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарий:** ТЦА и СИОЗСН имеют наиболее высокий риск инверсии фазы, менее высокий риск имеют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [26, 109, 130, 113, 131, 132, 133, 134, 135].

- ~~Всем пациентам ДЭ со смешанными чертами, получающим терапию АД без доказанного эффекта, рекомендуется назначение СИОЗС с целью~~

снижения уровня симптомов [26, 123, 131, 133, 136, 137, 138, 139, 140, 141].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** после отмены антидепрессантов целесообразно назначение АВП #луразидона [124, 125, 126] и #зипрасидона [127, 128], обладающих высокой эффективностью при терапии ДЭ со смешанными чертами.

## **2. Купирующая терапия ДЭ на 2-м этапе**

Минимум в 30–50% случаев ДЭ у пациентов не достигается достаточная эффективность любого из выбранных АД при адекватно проведенной терапии первой линии. В такой ситуации необходимо еще раз проверить, правильно ли был поставлен диагноз, достаточна ли доза назначенного препарата и степень комплаентности пациента.

В случае отсутствия динамики или недостаточного клинического эффекта (степень редукции симптоматики от 25% до 50%) в течение 3-4 недель терапии, либо плохой переносимости антидепрессивной фармакотерапии следует переходить ко второму курсу или этапу терапии. Доказательства обоснования приведенных стратегий весьма ограничены, поскольку РКИ на больших выборках больных не проводилось. В настоящее время нет четкого консенсуса о предпочтительности какой-либо из стратегий при лечении пациентов, не отвечающих на терапию. Особенно это касается препаратов второго выбора. При анализе данных проекта STAR\*D было показано, что процент пациентов с ремиссиями можно увеличить с 27%, достигнутых при использовании терапии первого выбора, до кумулятивного уровня 67% – после всех четырех последующих шагов терапевтически вмешательств. Однако вероятность достижения ремиссии после первых двух курсов терапии была выше (20–30%), чем после двух последних (10–20%) [142].

- В случае отсутствия динамики или недостаточного клинического эффекта (степень редукции симптоматики от 25% до 50%) в течение 3-4 недель терапии с целью преодоления возможных явлений псевдорезистентности рекомендовано:

- нарастить дозу АД до максимальной [143, 144].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

- или частично перейти на парентеральный путь введения (при применении ТЦА) [145].

**Уровень достоверности доказательств 3 (уровень убедительности рекомендации А).**

- В случаях, когда наращивание дозы нецелесообразно (например, при плохой переносимости), рекомендована смена АД на препарат в рамках того же фармакологического класса либо с другим механизмом действия [146, 147, 148, 149].



## **Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *Современные определения терапевтически резистентной депрессии предполагают неэффективность (т. е. редукция симптоматики по шкале Гамильтона составляет не более 50 %) двух последовательных курсов адекватной монотерапии длительностью в среднем 3-4 недели фармакологически различных по структуре и нейрохимическому действию АД [150, 151, 152].*

*Стратегия перевода на монотерапию неселективными ингибиторами моноаминоксидазы широко применялась прежде, но не используется в последние годы вследствие неблагоприятного соотношения риск-польза (в частности, возможности развития гипертонического криза) и исчезновения этой группы АД из клинической практики. Тем не менее, в ряде случаев перевод на ИМАО-А, обладающие обратимым и селективным действием (тирлиндол), может дать быстрый положительный эффект, поскольку речь идет о совершенно другом механизме действия и стимулировании выброса в синаптическую щель всех трех моноаминовых нейромедиаторов.*

- Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, у которых оказалась неэффективной монотерапия #луразидоном [124, 125, 126] или #зипрасидоном [127, 128], для купирования симптоматики и достижения ремиссии рекомендовано назначение неиспользованного препарата первой линии или назначение оланзапина\*\* в дозе 5-20 мг/сут [107, 153, 154] или #карипразина\*\* в дозе 1,5-3 мг/сут [155, 156].

## **Уровень достоверности доказательств – 2, Уровень убедительности рекомендации – В.**

- Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, у которых оказалась неэффективной монотерапия АВП, для купирования симптоматики и достижения ремиссии рекомендован перевод на нормотимическую терапию (лития соли – в соответствии с АТХ-классификацией антипсихотические средства; вальпроевая кислота\*\*, ламотриджин – в соответствии с АТХ классификацией – противосудорожные препараты) или комбинированную терапию АВП с нормотимической терапией [28, 157, 158].

## **Уровень достоверности доказательств – 2, Уровень убедительности рекомендации – В.**

### **3. Купирующая терапия ДЭ на 3-м этапе**

При недостаточности клинического эффекта и отсутствии явных причин такой неэффективности, включая ошибочную диагностику (например, БАР II), некомплаентность, коморбидные психические и соматические заболевания и другие факторы, считается, что больному свойственна относительная резистентность и нужно переходить к третьему этапу терапии, т. е. собственно противорезистентным мероприятиям. В зависимости от ситуации можно выбрать любой вариант терапии с длительностью курса 3-4 недели, однако

предпочтение следует отдавать средствам с доказанной эффективностью и хорошей переносимостью, а также учитывать возможные лекарственные взаимодействия, в том числе возникающие вследствие конкурентного печеночного метаболизма.

- Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована комбинированная терапия с использованием сочетаний АД с комплементарными механизмами действия для достижения синергического тимоаналептического эффекта: комбинирование ТЦА и СИОЗС; комбинирование ингибитора обратного захвата моноаминов (СИОЗС, СИОЗСН или ТЦА) с АД, блокирующими альфа-2-адренергические ауторецепторы (например, мirtазапин, миансерин и др.) [160, 161, 162, 163].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *к негативным сторонам данной стратегии следует отнести повышенный риск взаимодействий между используемыми препаратами, усиление побочных эффектов и более высокие экономические затраты. Наиболее значителен риск возникновения антигистаминовых побочных эффектов (прибавка веса и избыточная седация) и антихолинергических побочных эффектов (снижение концентрации внимания и спутанность). Следует избегать сочетания ИМАО-А с СИОЗС и другими серотонинергическими АД (например, кломипрамин\*\*, венлафаксин и др.) вследствие потенциальной возможности развития серотонинового синдрома [164, 165, 166].*

- Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АВП: присоединение к АД кветиапина\*\*, арипипразола, оланзапина\*\* (в сочетании с флуоксетином\*\*) и #рисперидона\*\* [167, 168, 169, 170].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** *При присоединении любого АВП возрастает общее число побочных эффектов, включая гиперпролактинемия, метаболические нарушения (увеличение массы тела, дислипидемия, нарушение углеводного обмена), лейкопению, седацию и сонливость, антихолинергические и экстрапирамидные побочные эффекты, что требует тщательной оценки отношения риск/польза при их использовании вместе с антидепрессантами.*

*В соответствии с результатами проведенных исследований, подтвердивших эффективность арипипразола при аугментации действия АД при лечении терапевтически резистентной депрессии, рекомендуемой стартовой дозой является 5 мг/сут с возможным последующим повышением дозы до максимальной 15 мг/сут [171, 172]. Наиболее частыми нежелательными явлениями при применении арипипразола являются экстрапирамидные расстройства, акатизия и увеличение веса. Высокая аугментирующая*

эффективность кветиапина\*\* также была подтверждена в ряде исследований, согласно которым рекомендуемой стартовой дозой препарата является 50мг/сут с возможным повышением дозы до 100, 150, 300 мг/сут. Максимальная доза не должна превышать 600 мг/сут. При этом необходимо учитывать возможность появления седации и набора веса. При применении оланзапина\*\* в целях аугментации эффекта флуоксетина\*\* рекомендуемый диапазон доз составляет 5-10 мг/сут (доза 5 мг вне указанного режима применения препарата в инструкции по медицинскому применению оланзапина\*\*)[173]. Наиболее часто возникают такие побочные эффекты, как увеличение веса, седация и повышение пролактина. Что касается применения #рисперидона\*\* при аугментации антидепрессивной терапии, рекомендуемой стартовой дозой является 0,5мг/сут, а диапазон доз составляет 0,25-3мг/сут [174]. Следует учитывать возможность развития гиперпролактинемии и экстрапирамидных расстройств.

- Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АД лития солями (#лития карбонатом) в дозе  $\geq 800$ мг (или в дозе, достаточной для достижения концентрации лития в сыворотке  $\geq 0,5$ мкмоль/л). [175, 176].

#### **Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** даже небольшие дозы лития солей (концентрация лития в сыворотке 0,5-0,8 ммоль/л) в течение нескольких дней могут привести к улучшению в состоянии больного. Курс терапии не превышает 2-4 недель, однако в случае достижения эффекта терапию следует продолжить в течение нескольких месяцев. Считается, что лития соли могут изменять рецепторную чувствительность постсинаптической мембраны и усиливать действие серотонина. Нельзя исключить, что случаи эффективности были связаны с ошибочной диагностикой РДР и невыявлением у больных БАР II типа [177] или «скрытой биполярности» [178]. Комбинировать АД с лития солями нужно осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейротоксических реакций (миоклония, атаксия, возбуждение, спутанность), а при сочетании с аминокислотой L-триптофаном (биологически активная добавка) («ньюкаслский» или «серотониновый» коктейль) - к серотониновому неврологическому синдрому [165]. Кроме того, нежелательные явления при терапии лития солями включают кардиотоксичность, нефротоксичность, тиреотоксичность и прибавку веса. По причине узкого терапевтического диапазона требуется регулярный контроль концентрации лития в крови.

- Пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии при наличии дополнительных симптоматических показаний (например, тревоги, фобиях,

ипохондрических и психотических симптомах) рекомендована аугментация эффекта АПП, включая присоединение к АД:

- сульпирида\*\* [179, 180, 181]

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Или флупентиксола\*\* [182, 183].

**Уровень достоверности доказательств 4 (уровень убедительности рекомендации С).**

- Пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АД противоэпилептическими препаратами: #ламотриджином в начальной дозе 25 мг/сут с постепенным повышением до 200 мг/сут [184, 185].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

- Или #карбамазепином\*\* в дозе 400-800мг/сут [186, 187].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Пациентам ДЭ с минимальными ранее не получавшими АД у которых оказалась неэффективной монотерапия АД информинской терапией или комбинацией АД информинской терапией для купирования симптомов и депривации ремиссии рекомендована комбинация терапии АВС АД и оланзапина\*\* с флуоксетином\*\*, или информинской терапией АД [28, 107, 155, 157, 158].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

*Комментарий:* комбинация оланзапина\*\* с флуоксетином\*\* должна применяться с осторожностью у пациентов с избыточным весом, ожирением или метаболическим синдромом. Не показана комбинация оланзапина\*\* или #рисперидона\*\* с #карбамазепином\*\*, в связи с их интеркуррентным действием на уровне печеночных ферментов [157].

#### **4. Купирующая терапия ДЭ на 4 этапе**

В случае неэффективности указанных мероприятий с целью преодоления резистентности переходят к четвертому этапу, который также состоит из нескольких опций.

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендовано проведение курса электросудорожной терапии в виде монотерапии или на фоне применения АД из 8-12 сеансов (2-4 недели, 3 сеанса в неделю через день) [94, 190].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** ЭСТ можно применять на любой стадии лечения резистентной депрессии, в зависимости от клинической картины и от необходимости получения быстрого эффекта. Психотические депрессии с бредовыми переживаниями, выраженными психомоторным возбуждением или заторможенностью, высоким риском суицида, с отказом от приема пищи, противопоказаниями к фармакотерапии (напр., непереносимость или беременность) являются основными показаниями для раннего применения ЭСТ. Кроме того, ЭСТ следует рассматривать как средство более раннего выбора при известной эффективности метода в прошлых эпизодах [91, 92, 93, 94].

Эффективность курса составляет 50–80% и превышает все другие стратегии. Поэтому при отсутствии противопоказаний с целью противодействия дальнейшего затягивания и хронификации депрессии ЭСТ следует предпочесть всем другим методам этого этапа. В настоящее время в качестве стандарта безопасности используется модифицированная ЭСТ с кратковременным внутривенным наркозом, применением миорелаксантов и искусственной вентиляции легких, при которой почти полностью устраняется судорожный компонент припадка. ЭСТ характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью (нежелательные явления возникают в 0,4% случаев и не имеет абсолютных противопоказаний, кроме повышенного внутричерепного давления [191]. Необходимо проявлять осторожность у больных с цереброваскулярной недостаточностью, сердечно-сосудистыми заболеваниями, например, недавно перенесенным инфарктом миокарда, ишемией миокарда, застойной сердечной недостаточностью, аритмией или имеющими кардиостимулятор, а также с пациентами с абдоминальной аневризмой и тяжелым остеопорозом. Среди побочных эффектов наиболее важными являются мнестические нарушения в период лечения, которые менее выражены при унилатеральном наложении электродов [192].

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендована одномоментная отмена психофармакотерапии [193].

**Уровень достоверности доказательств 5 убедительности рекомендации (уровень С).**

**Комментарии:** Метод был разработан и широко апробирован в 70-80-е годы прошлого века и имеет низкий ранг доказательности. Этап «насыщения» лекарственными препаратами при проведении одномоментной отмены предполагает наращивание доз ТЦА и антихолинэргических средств (иногда в схему также включается антипсихотическое средство) до максимально переносимых (т. е. до появления побочных эффектов) и длится 10-14 дней. Затем выполняется одномоментная отмена терапии. Для усиления эффекта отмены используют диуретики, обильное питье, в/в вливание физиологического раствора или плазмаферез. У половины больных критическая редукция депрессивной симптоматики

*наступает на 5-10-й день после фазы отмены. Для коррекции выраженных соматовегетативных расстройств в этот период назначаются симптоматические средства и анксиолитики – производные бензодиазепина.*

Помимо ЭСТ и одномоментной отмены, можно попытаться использовать и другие, не применявшиеся ранее методы аугментации или комбинированной терапии III этапа, особенно с рангом рекомендации A1-B2, а также другие лекарственные методы аугментации АД.

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендовано сочетание СИОЗС с анксиолитиком – азаспиродекандиона производным – буспироном (частичный агонист рецепторов 5-HT<sub>1A</sub>) [197, 198, 199].

#### **Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендован метод электростимуляции мозга транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) либо в качестве монотерапии, либо для аугментации эффекта АД [200, 201, 202].

#### **Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *Высокочастотная импульсная или циклическая стимуляция (rTMS) (5-20 Гц) обычно оказывает умеренный стимулирующий эффект, а низкочастотная (1 Гц) – успокаивающий, противотревожный. Наиболее распространенным вариантом при терапевтически резистентной депрессии является высокочастотная унилатеральная rTMS с наложением на проекцию левой дорсолатеральной префронтальной коры. По сравнению с ЭСТ процедура менее эффективна, но значительно лучше переносится больными [92, 203, 204] и лучше корригирует когнитивные нарушения [205]. Кроме редко возникающей умеренной головной боли и дискомфорта в месте стимуляции, никаких побочных эффектов после 2-недельного курса ТМС не возникает. В редких случаях описывались спровоцированные ТМС эпилептические судороги [206]. Мета-анализы контролируемых исследований (при сравнении с процедурой псевдо-ТМС) стабильно показывают небольшой положительный эффект 2-недельного курса ТМС. В исследованиях применялось сочетание ТМС с СИОЗС [207, 208, 209, 210].*

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендован метод электростимуляции мозга магнитно-конвульсивная терапия (МКТ), являющаяся вариантом

импульсной rTMS с усилением мощности, необходимым для провокации эпилептиформного припадка [211, 212, 213].

**Уровень достоверности доказательств 4 (уровень убедительности рекомендации С).**

**Комментарии:** при сопоставимой эффективности MKT приводит к менее выраженным по сравнению с ЭСТ когнитивным и мнестическим нарушениям.

- Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендована электростимуляция головного мозга (транскраниальная прямая электростимуляция мозга, ТПЭСМ) [214, 215].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** в случае неэффективности всех перечисленных этапов и особенно курса ЭСТ рекомендовано признать абсолютную резистентность и переходить к пятому этапу, включающему длительные курсы неиспользованных ранее АД, новые варианты комбинированной терапии, включая сочетание неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов, СИОЗС или СИОЗСН с ИМАО-А, или аугментации и другие противорезистентные мероприятия, в том числе новые методы электростимуляции мозга. При достижении эффекта необходимо продолжать эффективную терапию еще на протяжении 6–9 месяцев, добиваясь при этом полной редукции резидуальной симптоматики и достижения стабильной ремиссии [216].

- Всем пациентам с абсолютной резистентностью при первом, втором и третьем этапе рекомендуется проведение ЭСТ с целью улучшения симптомов и достижения ремиссии [217, 218, 219].

**Уровень достоверности доказательств – 4, Уровень убедительности рекомендации – С.**

**Комментарии:** в случае неэффективности всех перечисленных этапов и ЭСТ рекомендуется рассмотреть варианты (трансманья ментия стимуля, ТД антихолинэргические препараты) с целью снижения уровня симптоматики и достижения ремиссии [217].

#### **4. Хирургическое лечение**

В случае признания абсолютной резистентности ДЭ возможно рассмотрение вопроса о целесообразности применения некоторых хирургических методов лечения.

- Всем пациентам с абсолютной резистентностью при применении консервативных методов лечения рекомендована имплантация программируемой системы в область блуждающего нерва (стимуляция блуждающего нерва, СБН), предполагающая непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв [220, 221, 222, 223].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии:** *Небольшой генератор имплантируется слева над ключицей и с помощью электрода подключается к левому вагусу. Генератор посылает в нерв ритмические электрические импульсы в течение 30 секунд каждые 5 минут. К недостаткам метода следует отнести его инвазивный характер и ряд побочных эффектов (охриплость голоса, стимуляция кашлевого рефлекса и др.).*

- Всем пациентам с абсолютной резистентностью при применении консервативных методов лечения рекомендована имплантация внутримозговых электродов стереотаксическим методом (глубокая стимуляция мозга ГСМ), предполагающая стереотаксическое размещение миниатюрных электродов в определенных нейроанатомических областях мозга под контролем нейровизуализации [224, 225, 226].

**Уровень достоверности доказательств 3 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** *электроды подключаются к проводнику, который соединен с имплантированным под кожу грудной клетки генератором высокочастотных электрических импульсов. При терапевтически резистентных депрессиях целевыми зонами для билатерального размещения электродов являются подмозолистая часть поясной извилины, чечевицеобразное ядро, а также корковая зона Бродмана 25 (BA25). К недостаткам метода относятся инвазивность хирургической процедуры, ограниченная доступность и высокая стоимость методики, а также неопределенность в том, какие параметры стимуляции являются оптимальными.*

## **5. Иное лечение**

В дополнение к фармакотерапии для усиления или ускорения терапевтического эффекта АД возможно применение различных нелекарственных методов воздействия.

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется подключение психотерапии, социально-реабилитационной работы, групповой психообразовательной работы с больными с психическими расстройствами и расстройствами поведения (последнее особенно важно у пациентов с недостаточной комплаентностью) [75, 227, 228, 229, 230].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии.** *Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – когнитивно-бихевиоральная терапия и межличностная (интерперсональная) терапия. Эти виды психотерапии наиболее действенны при лечении депрессии легкой и умеренной степени тяжести. Для пациентов с рекуррентной, хронической или тяжелой депрессией комбинация фармакотерапии и одного из валидизированных методов*



*психотерапии может быть более предпочтительна, чем какой-либо один из этих методов лечения в отдельности.*

- Пациентам с сезонным аффективным расстройством на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется воздействие излучением видимого диапазона (светотерапия) [231, 232, 233].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется депривация сна [234, 235].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется выполнение физических упражнений [236, 237, 238].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации В).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется проведение рефлексотерапии (акупунктуры, электроакупунктуры) [239, 240].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации С).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется назначение диетического питания при заболеваниях психической сферы (разгрузочно-диетическая терапия, РДТ) [241, 242].

**Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) [243, 244].

**Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется ультрафиолетовое облучение крови [245].

**Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С).**

- Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется гипоксивоздействие (нормобарическая гипоксия) [246].

**Уровень достоверности доказательств 5 (уровень убедительности рекомендации С).**

## **VIII. Медицинская реабилитация и санаторно-курортное лечение, медицинские показания и противопоказания к применению методов медицинской реабилитации, в том числе основанных на использовании природных лечебных факторов**

- Всем пациентам даже при единичном ДЭ вслед за купирующей терапией с целью предотвращения обострения состояния и достижения полного восстановления пациента рекомендуется проведение стабилизирующей терапии с использованием эффективного в купирующий период АД и сохранением прежней дозы в течение 4-6 месяцев [247, 248, 249].

**Уровень достоверности доказательств 1 (уровень убедительности рекомендации А).**

**Комментарии.** *Риск обострений среди пациентов, не получающих стабилизирующей психофармакотерапии в первые полгода после прекращения симптомов депрессии, в среднем, равен 50%. Адекватная по срокам и дозе фармакотерапия снижает угрозу рецидива депрессии до 10% [250].*

- Всем пациентам, а также родственникам пациентов, с целью повышения осведомленности о природе заболевания, его течении, прогнозе и методах лечения рекомендуется применение групповой психообразовательной работы с больными с психическими расстройствами и расстройствами поведения и групповой психообразовательной работы с родственниками больного с психическими расстройствами и расстройствами поведения [206, 251].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** *Пациенту и его родственникам разъясняются порядок и правила приёма лекарственных средств, возможные побочные эффекты, необходимость госпитализации в психиатрический стационар или амбулаторного лечения и наблюдения врачом-психиатром. Психообразовательные методики решают следующие основные задачи:*

- *улучшение комплаенса и активное формирование приверженности длительной противорецидивной нормотимической терапии;*
- *установление необходимого альянса между лечащим врачом, пациентом и его родственниками;*
- *соблюдение режима терапии и регулярного мониторингования лабораторных анализов, включая определение препарата в крови, и побочных эффектов терапии;*

- полное восстановление уровня социального функционирования; распознавание ранних проявлений рецидивов и вероятных побочных эффектов;
- объективная оценка рисков, связанных с заболеванием и проводимой терапией (суицид, нарушения закона, злоупотребление ПАВ, беременность и др.).

## **IX. Профилактика и диспансерное наблюдение, медицинские показания и противопоказания к применению методов профилактики**

Хронический рецидивирующий характер течения РДР определяет необходимость проведения вторичной профилактики рецидивов заболевания. В настоящее время под профилактическим эффектом подразумевается способность ряда препаратов при длительном непрерывном приеме подавлять развитие рецидива или уменьшать выраженность очередной аффективной фазы [17, 77].

- Всем пациентам с РДР рекомендовано непрерывное длительное (не менее 3-5 лет) применение психофармакотерапии с использованием доз препаратов, оказавшихся эффективными в период купирования депрессивной фазы и стабилизации состояния [248, 249, 252, 253].

### **Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации А).**

- Пациентам с РДР рекомендовано проведение профилактической терапии #карбамазепином\*\* в дозе 200-600 мг/сут [254, 255].

### **Уровень достоверности доказательств 4 (уровень убедительности рекомендации С).**

**Комментарии.** *Психофармакотерапия была и остается до настоящего времени единственным эффективным методом предотвращения рецидивов РДР. До введения в клиническую практику АД нового поколения для предотвращения рецидивов РДР использовались препараты нормотимического действия. Несмотря на эффективность противорецидивного действия солей лития при РДР в нескольких РКИ [256, 257], в настоящее время более изученными и признанными для профилактики РДР препаратами являются АД. #Карбамазепин\*\* рекомендуется использовать при непереносимости АД и солей лития [17]. Также #карбамазепин\*\* может быть использован для интенсификации профилактической терапии при неэффективности монотерапии АД.*

*Уже первые исследования противорецидивной эффективности ТЦА [249, 257] при РДР показали их преимущество перед плацебо. Способность достоверно уменьшать риск рецидива депрессии выявлена также у препаратов тетрациклической структуры (с различным механизмом действия) - мапротилина [258] и миансерина [259]. Показано, что снижение дозы уменьшает эффективность профилактической терапии [249]. В то же*

время, препятствием для длительного использования гетероциклических АД является почти неизбежное развитие у больных побочных эффектов, ограничивающее возможность применения адекватных доз препаратов. ТЦА не рекомендуются для профилактики РДР из-за кардиотоксичности и способности накапливаться в сердечной мышце при длительном приеме. Длительная терапия ТЦА допустима лишь в случае неэффективности других АД и только при условии регулярного контроля переносимости и ЭКГ. В отличие от ТЦА АД нового поколения обладают хорошей переносимостью во всем диапазоне дозировок, что является важным их преимуществом при проведении длительной терапии.

Целесообразность противорецидивной терапии при РДР на современном этапе обосновывается следующими фактами [260]:

- около 50–80% пациентов с депрессивным расстройством отмечают в течение жизни повторное обострение;
- риск обострений нарастает с возрастом и пропорционален числу перенесенных эпизодов;
- с увеличением числа эпизодов длительность ремиссий сокращается;
- имеются данные об эффективности АД в целях профилактики ДЭ;
- терапевтический ответ на антидепрессивную терапию может ослабевать с увеличением числа перенесенных эпизодов;
- с каждым эпизодом нарастает инвалидизация и снижается качество жизни пациентов.

При продолженной и профилактической терапии РДР применяются различные стратегии [261]:

1) Активная терапевтическая стратегия – продолжение фармакотерапии АД в полной терапевтической дозе (рекомендована при частом рецидивировании, значительной тяжести ДЭ и относительно соматоневрологическом благополучии пациентов).

2) Продолжение фармакотерапии АД в редуцированной дозе (рекомендуется при более благоприятной форме течения РДР. Очевидно, что в ряде случаев эффективная терапевтическая доза оказывается достаточно высокой, что сопровождается побочными эффектами. Известно, что большинство ТЦА при длительном применении обладают кардиотоксическим действием, многие АД гепатотоксичны, так что вопрос о целесообразности длительной терапии в больших дозах у некоторых категорий пациентов (пожилых, соматически неблагополучных) иногда решается в пользу уменьшения дозы АД. Стратегия может использоваться у пациентов с нетяжелыми формами депрессии (легкий ДЭ) или нечастыми депрессиями (2 и менее ДЭ за 5 лет).

3) Прекращение фармакотерапии АД по завершении долечивающей терапии (4-6 месяцев) с ранним началом лечения при первых признаках новой фазы (может

использоваться у пациентов с нетяжелыми формами депрессии (легкий ДЭ) или нечастыми депрессиями (2 и менее ДЭ за 5 лет).

- Всем пациентам при плановом окончании профилактической терапии или вынужденном преждевременном прекращении (из-за плохой комплаентности или соматических причин) рекомендуется отмена препарата путем поэтапного снижения дозы [262, 263, 264].

## **Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** *Период снижения дозы может занимать нескольких дней, недель или даже месяцев, в зависимости от дозы, продолжительности лечения и фармакологических свойств препарата, а также особенностей состояния пациента [265]. Необходимость постепенного снижения дозы обусловлена возможностью развития симптомов отмены. Обычно они транзиторны и быстро купируются при повторном назначении АД. Риск их развития тем выше, чем больше выражены антихолинергические свойства препарата, выше используемая доза и чем длительнее период приема. Среди АД новой генерации симптомы отмены наиболее характерны для венлафаксина [262] и СИОЗС с коротким периодом полувыведения (напр., пароксетина\*\*), и менее характерны для флуоксетина\*\*. Резкая отмена ТЦА может вызвать холинергический феномен «отдачи» (гриппоподобное состояние, миалгия, схватывающие боли в животе).*

Больные, получающие длительную профилактическую терапию, нуждаются в регулярном наблюдении врача с целью выявления ранних признаков рецидива и своевременного их купирования, мониторингования возможных побочных эффектов терапии и соблюдения режима приема лекарств, проведении психотерапевтических мероприятий, направленных на мотивирование пациента к продолжению лечения, а также на оказание помощи в случае возникновения психотравмирующих ситуаций.

Основные правила вторичной профилактической терапии [266]:

- обсудить с пациентом преимущества и недостатки длительной терапии в сравнении с риском рецидива;
- установить контакт с пациентом с целью выявления первых признаков рецидива и своевременного их купирования; разработать программу здорового образа жизни для снижения риска рецидива;
- помогать пациенту в планировании и выполнении реабилитационных мероприятий;
- пересматривать лечебный план в случае возникновения коморбидных заболеваний и психосоциальных стрессов;
- проводить активное динамическое наблюдение с целью раннего выявления рецидива депрессивной симптоматики;

- использовать психотерапевтические методики для профилактики рецидивов
- проводить профилактическую фармакотерапию.

## **Х. Организация оказания медицинской помощи**

- Лечение пациентов с депрессивным эпизодом легкой и средней степени при отсутствии суицидального риска (низком суицидальном риске) рекомендовано проводить в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета) [17].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Лечение пациентов с депрессивным эпизодом умеренной степени у одиноких больных, проживающих отдельно от родственников, с учетом высокого риска резкого изменения состояния и появления суицидальных мыслей, рекомендовано проводить в условиях психиатрического стационара или полустационара [17].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Лечение пациентов с депрессивным эпизодом тяжелой степени без психотических симптомов или с психотическими симптомами, а также при наличии высокого суицидального риска независимо от степени тяжести депрессии рекомендовано проводить в условиях психиатрического стационара [17].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Выписку пациентов из психиатрического стационара или полустационара рекомендовано осуществлять после успешного завершения этапа купирующей терапии и установления симптоматической ремиссии [17].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

- Пациентам, достигшим симптоматической ремиссии, рекомендовано проведение стабилизирующей и профилактической терапии в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета) [17].

**Уровень достоверности доказательств – 5, Уровень убедительности рекомендации – С.**

## **XI. Дополнительная информация (в том числе факторы, влияющие на исход заболевания или состояния)**

**Рекомендации по ведению больных депрессией во время беременности и в период подготовки к ней.**

- Рекомендовано назначение АД беременным по строгим клиническим показаниям: при выраженных аффективных проявлениях с тревогой, агитацией, расстройствами сна и аппетита, усугубляющих соматическое состояние беременных и рожениц, при суицидальных мыслях и тенденциях, а также высокой вероятности рецидива депрессии [267, 268, 269, 270, 271, 272, 273, 274].

**Уровень достоверности доказательств 2 (уровень убедительности рекомендации В).**

**Комментарии:** *вопрос о пользе или вреде применения антидепрессантов при лечении депрессии у беременных до сих пор остается открытым в связи с недостатком информации и сравнительных исследований, сложности и высокой ответственности проведения специальных исследований. Современные рекомендации категорически не запрещают использование антидепрессантов в период беременности. Скорее, они предлагают балансировать на основании оценки пользы/риска для матери и плода и применять индивидуальный подход к каждому случаю [275, 276].*

## **XII. Критерии оценки качества медицинской помощи**

Критерии оценки качества специализированной медицинской помощи в амбулаторных и стационарных условиях взрослым при депрессивном эпизоде (коды по МКБ – 10: F32-F33)

№ п/п	Критерия качества	уровень достоверности доказательств	уровень убедительности рекомендации
1.	Выполнен первичный психиатрический осмотр при поступлении со выявлением симптомов депрессии в психическом статусе пациента	5	C
2.	Установлен диагноз ДЭ или РДР на основании соответствия имеющейся у пациента симптоматики диагностическим критериям по МКБ-10	5	C
3.	Выполнен клинический опрос, направленный на выявление маниакальных, гипоманиакальных и смешанных эпизодов в анамнезе	5	C
4.	Выполнен сбор анамнестических данных о наличии травм, инфекционных заболеваний головного мозга, соматических заболеваний, об употреблении психоактивных веществ или лекарственных препаратов, которые могут вызвать симптомы депрессии, непосредственно перед началом ДЭ	5	C
5.	Проведены дополнительные обследования и	5	C

	консультации специалистов для уточнения диагноза: общий (клинический) анализ крови; исследование уровня креатинина в крови и в моче, общий (клинический) анализ мочи; исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности аспаратаминотрансферазы в крови, определение активности аланинаминотрансферазы в крови; исследование уровня глюкозы в крови, анализ крови по оценке нарушений липидного обмена биохимический; исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови; электрокардиография; электроэнцефалография; реоэнцефалография; ультразвуковая доплерография; магниторезонансная томография/ компьютерная томография; консультация медицинского психолога, врача-терапевта, врача-невролога, врача-офтальмолога, для женщин – консультация врача-акушера-гинеколога.		
6.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 1 этапа при купировании ДЭ легкой степени	1	A
7.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 1 этапа при купировании ДЭ умеренной степени	1	A
8.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 1 этапа при купировании ДЭ тяжелой степени	1	A
9.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 1 этапа при купировании ДЭ тяжелой степени с психотическими симптомами	1	A
10.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 1 этапа при купировании ДЭ со смешанными чертами	2	A
11.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 2 этапа при купировании ДЭ	2	B
12.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 3 этапа при купировании ДЭ	2	B
13.	Соблюдена последовательность действий алгоритма 4 этапа при купировании ДЭ	2	B
14.	Соблюдена последовательность действий алгоритма стабилизирующей/ поддерживающей терапии после достижения ремиссии ДЭ	1	A



### ХIII. Список литературы

1. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Санкт-Петербург, 1994; 300 с.
2. Мосолов С.Н. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2012; т. 112, № 11-2: с. 29-40.
3. Nestler E.J., Barrot M., DiLeone R.J. et al. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002; 34: 13–25.
4. Lozano A.M., Mayberg H.S., Giacobbe P. et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry* 2008; 64 (6): 461-467.
5. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M. et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 2013, 380 (9859): 2163-2196.
6. WHO Guidelines. Depression and other common mental disorders: global health estimates. 2017. 22с.
7. WHO. World Health Organization The global burden of disease: 2004 update.
8. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
9. Benazzi F. Reviewing the diagnostic validity and utility of mixed depression (depressive mixed states). *Eur Psychiatry*. 2008; 23(1): 40–48.
10. Benazzi F. The role of gender in depressive mixed state. *Psychopathology* 2003;36:213-7.
11. Goldberg J.F., Perlis R.H., Bowden C.L., et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP–BD. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 173–181.
12. Hu J., Mansur R., McIntyre R.S. Mixed specifier for bipolar mania and depression: highlights of DSM–5 changes and implications for diagnosis and treatment in primary care. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014; 16(2).
13. Sato T, Bottlender R, Sievers M, Schröter A, Kleindienst N, Möller HJ. Evaluating the inter-episode stability of depressive mixed states. *J Affect Disord*. 2004; 81(2): 103–113.
14. Solé E, Garriga M, Valentí M, Vieta E. Mixed features in bipolar disorder. *CNS Spectr*. 2017: 1–7.
15. Vieta E, Valentí M. Mixed states in DSM–5: implications for clinical care, education, and research. *J Affect Disord*. 2013; 148(1): 28–36.
16. Рекуррентные депрессии // Расстройства аффективного спектра / Краснов В.Н. – М.: Практическая медицина, 2011. – Глава 5. – С. 70-99.

17. Краснов В.Н. Рекуррентное депрессивное расстройство//Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. - 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2018. – С.633-703.
18. Maurer D.M., Raymond T.J., Davis B.N. Depression: screening and diagnosis. *Am Fam Physician*. 2018;98(8):508-515.
19. Benazzi F, Akiskal HS. Psychometric delineation of the most discriminant symptoms of depressive mixed states. *Psychiatry Res*. 2006; 141(1): 81–88.
20. Faedda GL, Marangoni C, Reginaldi D. Depressive mixed states: a reappraisal of Koukopoulos' criteria. *J Affect Disord*. 2015; 176: 18–23.
21. Koukopoulos A, Sani G. DSM–5 criteria for depression with mixed features: a farewell to mixed depression. *Acta Psychiatr Scand*. 2014; 129(1): 4–16.
22. Maj M. “Mixed” depression: drawbacks of DSM–5 (and other) polythetic diagnostic criteria. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(3): e381–e382.
23. Malhi G.S., Lampe L., Coulston C.M., et al. Mixed state discrimination: a DSM problem that want go away? *J Affect Disord*. 2014; 158: 8–10.
24. Olgiati P, Serretti A, Colombo C. Retrospective analysis of psychomotor agitation, hypomanic symptoms, and suicidal ideation in unipolar depression. *Depress Anxiety*. 2006; 23(7): 389–397.
25. Perugi G, Angst J, Azorin JM, et al. Mixed features in patients with a major depressive episode: the BRIDGE–II–MIX study. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(3): e351–e358.
26. Sani G, Napoletano F, Vohringer PA, et al. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom*.. 2014; 83(4): 213–221.
27. Sani G, Vohringer PA, Napoletano F, et al. Koukopoulos' diagnostic criteria for mixed depression: a validation study. *J Affect Disord*. 2014; 164: 14–18.
28. Stahl S., Morrisette D., Faedda G., Fava M., Goldberg J., Keck P. McIntyre R. Guidelines for the recognition and management of mixed depression. *CNS Spectrums*, 2017, 22(2), 203-219.
29. Takeshima M, Oka T. DSM–5-defined “mixed features” and Benazzi's mixed depression: which is practically useful to discriminate bipolar disorder from unipolar depression in patients with depression? *Psychiatry Clin Neurosci*. 2015; 69(2): 109–116.
30. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Биполярное аффективное расстройство//Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. - 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2018. – С.704-799.
31. Hirschfeld RM. Differential diagnosis of bipolar disorder and major depressive disorder. *J Affect Disord*. 2014;169(1):12-6.

32. Angst J, Gamma A, Bowden CL, Azorin JM, Perugi G, Vieta E, Young AH. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262(1):3-11.
33. Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. *J Affect Disord.* 2005;88(2):217-33.
34. Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б., Курсаков А.А., Образцова Л.В. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2015. – Т. 25, Вып. 1. – С. 22–30.
35. Расстройства аффективного спектра в общей медицинской практике // *Расстройства аффективного спектра / Краснов В.Н.* – М.: Практическая медицина, 2011. – Раздел II. – С. 241-352.
36. Иванец Н.Н., Винникова М.А. Психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ // *Психиатрия: национальное руководство / гл. ред.: Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов.* - 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, - 2018. – С.1344-1401.
37. Davis L, Uezato A, Newell JM, Frazier E. Major depression and comorbid substance use disorders. *Curr Opin Psychiatry.* 2008;21(1):14-8.
38. Myrick H, Cluver J, Swavely S, Peters H. Diagnosis and treatment of co-occurring affective disorders and substance use disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2004 Dec;27(4):649-59.
39. Weintraub M.J., Van de Loo M.M., Gitlin M.J., Miklowitz D.J. Self-harm, affective traits, and psychosocial functioning in adults with depressive and bipolar disorders. *J Nerv Ment Dis.* 2017; 205(11):896–899.
40. Saravane D., Feve B., Frances Y. et al. Drawing up guidelines for the attendance of physical health of patients with severe mental illness. *Encephale.* 2009;35(4):330-9.
41. Virtanen M., Ferrie J.E., Akbaraly T. et al. Metabolic Syndrome and Symptom Resolution in Depression: A 5-Year Follow-Up of Older Adults. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(1):e1-e7.
42. Куташов В.А., Припутневич Д.Н., Саблина Л.А., Склярова А.В. Распространенность депрессивных расстройств среди больных гипотиреозом // *Прикладные информационные аспекты медицины.* - 2014. - Т. 17. - №1. - С. 85-86.
43. Масалова О.О., Сапронов Н.С. Тиреоидные гормоны и депрессия // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* -2004. -Т. 3, № 2. -С. 2-9.
44. Aydin O, Unal Aydin P, Arslan A. Development of Neuroimaging-Based Biomarkers in Psychiatry. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1192:159-195.

45. Licht CM, de Geus EJ, Zitman FG, Hoogendijk WJ, van Dyck R, Penninx BW. Association between major depressive disorder and heart rate variability in the Netherlands Study of Depression and Anxiety (NESDA). *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(12):1358-67.
46. Nahshoni E, Aizenberg D, Strasberg B, Dorfman P, Sigler M, Imbar S, Weizman A. QT dispersion in the surface electrocardiogram in elderly patients with major depression. *J Affect Disord*. 2000;60(3):197-200.
47. Olbrich S, Arns M. EEG biomarkers in major depressive disorder: discriminative power and prediction of treatment response. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):604-18.
48. Ронкин М.А. Муниф А. Состояние церебральных сосудов у больных с депрессивными синдромами // Журнал невропатологии и психиатрии. 1988. - Т.88, № 8. - С. 115-119.
49. Шпрах В.В., Карташова О.Н. Распространенность и варианты клинического течения коморбидной цереброваскулярной патологии у больных с относительно поздним манифестом монополярной депрессии//Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2003. — Т.37, №2. — С.26-30.
50. Wang Y, Zhang H, Tang S, Liu X, O'Neil A, Turner A, Chai F, Chen F, Berk M. Assessing regional cerebral blood flow in depression using 320-slice computed tomography. *PLoS One*. 2014;9(9):e107735.
51. Jiang X, Wang X, Jia L, Sun T, Kang J, Zhou Y, Wei S, Wu F, Kong L, Wang F, Tang Y. Structural and functional alterations in untreated patients with major depressive disorder and bipolar disorder experiencing first depressive episode: A magnetic resonance imaging study combined with follow-up. *J Affect Disord*. 202;279:324-333.
52. Agzarian MJ, Chryssidis S, Davies RP, Pozza CH. Use of routine computed tomography brain scanning of psychiatry patients. *Australas Radiol*. 2006;50(1):27-8.
53. Hawton K, Casañas I Comabella C, Haw C, Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review. *J Affect Disord*. 2013 May;147(1-3):17-28.
54. Цукарзи Э.Э. Суицид: оценка рисков и первая помощь // Современная терапия психических расстройств. – 2011. – № 2. – С. 30–39.
55. Алексеева Д.Н., Ларских М.В. Патопсихологическое обследование как диагностический инструмент врача-психиатра. Прикладные информационные аспекты медицины. 2014. Т. 17. № 1. С. 8-13.
56. Bekhuis E., Boschloo L., Rosmalen J.G., Schoevers R.A. Differential associations of specific depressive and anxiety disorders with somatic symptoms. *J Psychosom Res*. 2015;78(2):116-22.
57. Bekhuis E, Schoevers RA, van Borkulo CD, Rosmalen JG, Boschloo L. The network structure of major depressive disorder, generalized anxiety disorder and somatic symptomatology. *Psychol Med*. 2016;46(14):2989-2998.

58. Kupfer D.J. Long-term treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 1991; 52 (suppl 5): 28-34.
59. Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S. Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(3):CD007954.
60. Baghai T.C., Blier P., Baldwin D.S. et al. General and comparative efficacy and effectiveness of antidepressants in the acute treatment of depressive disorders: a report by the WPA section of pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2010; 261 Suppl 3: 207-245.
61. Anderson I.M., Nutt D.J., Deakin J.F. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 1993 British Association for Psychopharmacology guidelines. *British Association for Psychopharmacology. J Psychopharmacol* 2000; 14, 1: 3-20.
62. Hieronymus F, Emilsson JF, Nilsson S, Eriksson E. Consistent superiority of selective serotonin reuptake inhibitors over placebo in reducing depressed mood in patients with major depression. *Mol Psychiatry.* 2016;21(4):523-30.
63. Dunlop SR, Dornseif BE, Wernicke JF, Potvin JH. Pattern analysis shows beneficial effect of fluoxetine treatment in mild depression. *Psychopharmacol Bull.* 1990;26(2):173-80.
64. Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161–178.
65. Anderson I.M. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Disord* 2000; 58: 19-36.
66. Cipriani A., Furukawa T.A., Salanti G. et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet* 2009; 373 (9665): 746-758.
67. Stewart JA, Deliyannides DA, Hellerstein DJ, McGrath PJ, Stewart JW. Can people with nonsevere major depression benefit from antidepressant medication? *J Clin Psychiatry.* 2012 Apr;73(4):518-25.
68. Kasper S, Corruble E, Hale A, Lemoine P, Montgomery SA, Quera-Salva MA. Antidepressant efficacy of agomelatine versus SSRI/SNRI: results from a pooled analysis of head-to-head studies without a placebo control. *Int Clin Psychopharmacol.* 2013;28(1):12-9.
69. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008851.
70. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 5;7(7):CD011520.

71. Linde K., Berner M.M., Kriston L. St John's wort for major depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4):CD000448.
72. Kasper S, Caraci F, Forti B, Drago F, Aguglia E. Efficacy and tolerability of Hypericum extract for the treatment of mild to moderate depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010 Nov;20(11):747-65.
73. Santoft F, Axelsson E, Öst LG, Hedman-Lagerlöf M, Fust J, Hedman-Lagerlöf E. Cognitive behaviour therapy for depression in primary care: systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2019;49(8):1266-1274.
74. Cuijpers P, Andersson G, Donker T, van Straten A. Psychological treatment of depression: results of a series of meta-analyses. *Nord J Psychiatry*. 2011 Dec;65(6):354-64.
75. de Jonghe F., Hendricksen M. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression. *Br J Psychiatry* 2004; 185: 37-45.
76. Frank E., Thase M.E., Spanier C. et al. Psychotherapy of affective disorders. /In: Helmchen H, Henn F, Lauter H, Sartorius N, editors./ *Contemporary Psychiatry*. Heidelberg: Springer, 2000; p. 348-363.
77. Segal Z.V., Kennedy S.H., Cohen N.L. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. V. Combining psychotherapy and pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2001; 46 Suppl 1: 59-62.
78. Bauer M, Tharmanathan P, Volz HP, Moeller HJ, Freemantle N. The effect of venlafaxine compared with other antidepressants and placebo in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2009;259(3):172-85.
79. Einarson TR, Arikian SR, Casciano J, Doyle JJ. Comparison of extended-release venlafaxine, selective serotonin reuptake inhibitors, and tricyclic antidepressants in the treatment of depression: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Ther*. 1999;21(2):296-308.
80. Hudson JI, Wohlreich MM, Kajdasz DK, Mallinckrodt CH, Watkin JG, Martynov OV. Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of major depressive disorder: analysis of pooled data from eight placebo-controlled clinical trials. *Hum Psychopharmacol*. 2005;20(5):327-41.
81. Nakagawa A, Watanabe N, Omori IM, Barbui C, Cipriani A, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA. Milnacipran versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 3. Art. No.: CD006529.
82. Watanabe N, Omori IM, Nakagawa A, Cipriani A, Barbui C, McGuire H, Churchill R, Furukawa TA; Multiple Meta-Analyses of New Generation Antidepressants (MANGA) Study Group. Mirtazapine versus other antidepressants in the acute-phase treatment of adults with major depression: systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(9):1404-15.
83. Thase ME, Nierenberg AA, Vrijland P, van Oers HJ, Schutte AJ, Simmons JH. Remission with mirtazapine and selective serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of

individual patient data from 15 controlled trials of acute phase treatment of major depression. *Int Clin Psychopharmacol.* 2010;25(4):189-98.

84. Fournier JC, DeRubeis RJ, Hollon SD, Dimidjian S, Amsterdam JD, Shelton RC, Fawcett J. Antidepressant drug effects and depression severity: a patient-level meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(1):47-53.

85. Hirschfeld RM. Efficacy of SSRIs and newer antidepressants in severe depression: comparison with TCAs. *J Clin Psychiatry.* 1999;60(5):326-35.

86. Schmitt AB, Bauer M, Volz HP, Moeller HJ, Jiang Q, Ninan PT, Loeschmann PA. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Sep;259(6):329-39.

87. Guelfi JD, Ansseau M, Timmerman L, Kørsgaard S; Mirtazapine-Venlafaxine Study Group. Mirtazapine versus venlafaxine in hospitalized severely depressed patients with melancholic features. *J Clin Psychopharmacol.* 2001;21(4):425-31.

88. Kasper S. Efficacy of antidepressants in the treatment of severe depression: the place of mirtazapine. *J Clin Psychopharmacol.* 1997;17 Suppl 1:19S-28S.

89. Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry.* 2007;62(11):1217-27.

90. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я. Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Современная терапия психических заболеваний 2016; №3: с.27-40.

91. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мощевитин С.Ю. и соавт. Применение электросудорожной терапии (ЭСТ) в психиатрической практике. Методические рекомендации. М., 1989; 42 с.

92. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005; 368 с.

93. Dombrowski A.Y., Mulsant B.H., Haskett R.F. et al. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression. *J Clin Psychiatry* 2005; 66 (8): 1043-1049.

94. Pagnin D., Pini S., Cassano G.B. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review. *J.ECT* 2004; 20 (1): 13-20.

95. Frederikse M., Petrides G., Kellner C. Continuation and maintenance electroconvulsive therapy for the treatment of depressive illness: a response to the National Institute for Clinical Excellence report. *J ECT* 2006; 22: 13-17.

96. Wijkstra J, Lijmer J, Burger H, Geddes J, Nolen WA. Pharmacological treatment for psychotic depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Nov 26;(11):CD004044.

97. Farahani A., Correll C.U. Are antipsychotics or antidepressants needed for psychotic depression? A systematic review and meta-analysis of trials comparing antidepressant or antipsychotic monotherapy with combination treatment. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (4): 486-496.
98. Kunzel H.E., Ackl N., Hatzinger M. et al. Outcome in delusional depression comparing trimipramine monotherapy with a combination of amitriptyline and haloperidol - a double-blind multicenter trial. *J Psychiatr Res* 2009; 43 (7): 702-710.
99. Wijkstra J., Burger H., van den Broek W.W. et al. Treatment of unipolar psychotic depression: a randomized, double-blind study comparing imipramine, venlafaxine, and venlafaxine plus quetiapine. *Acta Psychiatr.Scand.* 2010; 121 (3): 190-200.
100. Усов Г.М. Современные подходы к терапии психотической депрессии: целесообразность применения флувоксамина//Современная терапия психических расстройств. – 2015. – № 1. – С. 25–29.
101. Furuse T., Hashimoto K. Fluvoxamine monotherapy for psychotic depression: the potential role of sigma-1 receptors. *Ann Gen Psychiatry.* 2009;8:26.
102. Gatti F. Bellini L., Gasperini M. Fluvoxamine alone in the treatment of delusional depression // *Am J Psychiatry.* - 1996. - No 153. - P. 414-416.
103. Kishimoto A., Todani A., Miura J., Kitagaki T., Hashimoto K. The opposite effects of fluvoxamine and sertraline in the treatment of psychotic major depression: a case report. *Ann Gen Psychiatry.* 2010;9:23.
104. Akiskal H.S., Benazzi F. Psychopathologic correlates of suicidal ideation in major depressive outpatients: is it all due to unrecognized (bipolar) depressive mixed states? *Psychopathology.* 2005; 38(5): 273–280.
105. Angst J., Azorin J.M., Bowden C.L., et al. Prevalence and characteristics of undiagnosed bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the BRIDGE Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(8): 791–798.
106. Balazs J., Benazzi F., Rihmer Z., Rihmer A., Akiskal K.K., Akiskal H.S. The close link between suicide attempts and mixed (bipolar) depression: implications for suicide prevention. *J Affect Disord.* 2006; 91(2–3): 133–138.
107. Benazzi F., Berk M., Frye MA, Wang W, Barraco A, Tohen M. Olanzapine/fluoxetine combination for the treatment of mixed depression in bipolar I disorder: a post-hoc analysis. *J Clin Psychiatry.* 2009; 70(10): 1424–1431.
108. Benazzi F. Bipolar disorder: focus on bipolar II disorder and mixed depression. *Lancet.* 2007; 369(9565): 935–945.
109. Bjorklund L, Horsdal HT, Mors O, Ostergaard SD, Gasse C. Trends in the psychopharmacological treatment of bipolar disorder: a nationwide register-based study. *Acta Neuropsychiatr.* 2016; 28(2): 75–84.



110. Cerullo MA, Strakowski SM. A systematic review of the evidence for the treatment of acute depression in bipolar I disorder. *CNS Spectr*. 2013; 18(4): 199–208.
111. Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J Psychopharmacol*. 2015. 29(5): 459–525.
112. Frye MA, Helleman G, McElroy SL, et al. Correlates of treatment-emergent mania associated with antidepressant treatment in bipolar depression. *Am J Psychiatry*. 2009; 166(2): 164–172.
113. Gijsman HJ, Geddes JR, Rendell JM, Nolen WA, Goodwin GM. Antidepressants for bipolar depression: a systematic review of randomized, controlled trials. *Am J Psychiatry*. 2004; 161(9): 1537–1547.
114. Goldberg JF. Mixed depression: a farewell to differential diagnosis? *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(3): e378–e380.
115. Goodwin GM, Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition. Recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol*. 2009; 23(4): 346–388.
116. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Bipolar Disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry*. 2010; 11(2): 81–109.
117. Möller HJ, Grunze H, Broich K. Do recent efficacy data on the drug treatment of acute bipolar depression support the position that drugs other than antidepressants are the treatment of choice? A conceptual review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256(1): 1–16.
118. Nierenberg AA. An analysis of the efficacy of treatments for bipolar depression. *J Clin Psychiatry*. 2008; 69(Suppl. 5): 4–8. Pacchiarotti I, Bond DJ, Baldessarini RJ, et al. The International Society for Bipolar Disorders (ISBD) task force report on antidepressant use in bipolar disorders. *Am J Psychiatry*. 2013; 170(11): 1249–1262.
119. Pae CU, Vohringer PA, Holtzman NS, et al. Mixed depression: a study of its phenomenology and relation to treatment response. *J Affect Disord*. 2012; 136(3): 1059–1061.
120. Lombardo I, Sachs G, Kolluri S, Kremer C, Yang R. Two 6-week, randomized, double-blind, placebo-controlled studies of ziprasidone in outpatients with bipolar I depression: did baseline characteristics impact trial outcome? *J Clin Psychopharmacol*. 2012; 32(4): 470–478.
121. Dilsaver SC, Benazzi F, Rihmer Z, Akiskal KK, Akiskal HS. Gender, suicidality and bipolar mixed states in adolescents. *J Affect Disord*. 2005; 87(1): 11–16.

122. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, et al. Agitated “unipolar” major depression: prevalence, phenomenology, and outcome. *J Clin Psychiatry* 2006;67:712-9.
123. Rihmer Z, Dome P, Gonda X. 2013. Antidepressant response and subthreshold bipolarity in unipolar major depressive disorder: implications for practice and drug research. *J Clin Psychopharmacol.* 33:449–452.
124. McIntyre RS, Cucchiaro J, Pikalov A, Kroger H, Loebel A. Lurasidone in the treatment of bipolar depression with mixed (subsyndromal hypomanic) features: post hoc analysis of a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2015;76(4):398-405.
125. Suppes T, Silva R, Cucchiaro J, Mao Y, Targum S, Streicher C, Pikalov A, Loebel A. Lurasidone for the Treatment of Major Depressive Disorder With Mixed Features: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Am J Psychiatry.* 2016;173(4):400-7.
126. Goldberg JF, Siu C, Mao Y, Tsai J, Pikalov A, Calabrese JR, Loebel A. Major depressive disorder with mixed features and treatment response to lurasidone: A symptom network model. *J Affect Disord.* 2020 Dec 1;277:1045-1054.
127. Patkar A, Gilmer W, Pae CU, et al. A 6-week randomized double-blind placebo-controlled trial of ziprasidone for the acute depressive mixed state. *PLoS One.* 2012; 7(4): e34757.
128. Patkar AA, Pae CU, Vöhringer PA, Mauer S, Narasimhan M, Dalley S, Loebel A, Masand PS, Ghaemi SN. A 13-week, randomized double-blind, placebo-controlled, cross-over trial of ziprasidone in bipolar spectrum disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2015 Jun;35(3):319-23.
129. Sani G, Napoletano F, Vöhringer PA, Sullivan M, Simonetti A, Koukopoulos A, Danese E, Girardi P, Ghaemi N. Mixed depression: clinical features and predictors of its onset associated with antidepressant use. *Psychother Psychosom.* 2014;83(4):213-21.
130. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, et al. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012; 262(Suppl 1.): 1–48.
131. Patel R, Reiss P, Shetty H, et al. Do antidepressants increase the risk of mania and bipolar disorder in people with depression? A retrospective electronic case register cohort study. *BMJ Open.* 2015; 5(12): e008341.
132. Rihmer Z, Akiskal H. Do antidepressants treat (or) depressives? Toward a clinically judicious formulation of the antidepressant–suicidality FDA advisory in light of declining national suicide statistics from many countries. *J Affect Disord.* 2006; 94(1–3): 3–13.
133. Sidor MM, Macqueen GM. Antidepressants for the acute treatment of bipolar depression: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72(2): 156–167.
134. Tundo A, Calabrese JR, Proietti L, de Filippis R. Short-term antidepressant treatment of bipolar depression: are ISBD recommendations useful in clinical practice? *J Affect Disord.* 2015; 171: 155–160.

135. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013; 15(1): 1–44.
136. Barbuti M., Pacchiarotti I., Vieta E., Azorin J.M., Angst J., Bowden C.L., Mosolov S., Young A.H., Perugi G. 2017. Antidepressant-induced hypomania/mania in patients with major depression: evidence from the BRIDGE-II-MIX study. *J Affect Disord.* 219:187–192.
137. Bottlender R, Sato T, Kleindienst N, Strausz A, Moeller H-J. 2004. Mixed depressive features predict manic switch during treatment of depression in bipolar I disorder. *J Affect Disord.* 78:149–152.
138. El-Mallakh RS, Ghaemi SN, Sagduyu K, Thase ME, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Zhang HW, Pardo TA, Sachs G. 2008. Antidepressant-associated chronic irritable dysphoria (ACID) in STEP-BD patients. *J Affect Disord.* 111:372–377.
139. Inoue T, Inagaki Y, Kimura T, Shirakawa O. 2015. Prevalence and predictors of bipolar disorders in patients with a major depressive episode: the Japanese epidemiological trial with latest measure of bipolar disorder (JET-LMBP). *J Affect Disord.* 174:535–541.
140. Rihmer Z, Doeme P. (2016) Major mood disorders and suicidal behaviour. In: O'Connor R, Pirkis J editors. *The international handbook of suicide prevention*. Chichester (UK): John Wiley & Sons: p. 74–92.
141. Streljevic SA, Martino DJ, Marengo E, Igoa A, Fassi G, Whitham EA, Ghaemi SN. 2011. Long-term worsening of bipolar disorder related with frequency of antidepressant exposure. *Ann Clin Psychiatry.* 23:186–192.
142. Gaynes B.N., Warden D., Trivedi M.H. et al. What did STAR\*D teach us? Results from a large-scale, practical, clinical trial for patients with depression. *Psychiatr Serv* 2009; 60 (11): 1439-1445.
143. Adli M, Baethge C, Heinz A, Langlitz N, Bauer M. Is dose escalation of antidepressants a rational strategy after a medium-dose treatment has failed? A systematic review. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2005;255(6):387-400.
144. Dold M, Bartova L, Rupprecht R, Kasper S. Dose Escalation of Antidepressants in Unipolar Depression: A Meta-Analysis of Double-Blind, Randomized Controlled Trials. *Psychother Psychosom.* 2017;86(5):283-291.
145. Moukaddam NJ, Hirschfeld RM. Intravenous antidepressants: a review. *Depress Anxiety.* 2004;19(1):1-9.
146. Bschor T, Kern H, Henssler J, Baethge C. Switching the Antidepressant After Nonresponse in Adults With Major Depression: A Systematic Literature Search and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 2018;79(1):16r10749/

147. Kudlow PA, McIntyre RS, Lam RW. Early switching strategies in antidepressant non-responders: current evidence and future research directions. *CNS Drugs*. 2014 Jul;28(7):601-9.
148. Papakostas GI, Fava M, Thase ME. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches. *Biol Psychiatry*. 2008 Apr 1;63(7):699-704.
149. Boyce P, Hopwood M, Morris G, Hamilton A, Bassett D, Baune BT, Mulder R, Porter R, Parker G, Singh AB, Outhred T, Das P, Malhi GS. Switching antidepressants in the treatment of major depression: When, how and what to switch to? *J Affect Disord*. 2020 Jan 15;261:160-163.
150. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. Медицинское информационное агентство. СПб., 1995; 566 с.
151. Мазо Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии. *Социальная и клиническая психиатрия* 2004; №4 (14): с. 59-65.
152. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. СПб.: Береста, 2012; 448 с.
153. Tohen M, Kanba S, McIntyre RS, Fujikoshi S, Katagiri H. Efficacy of olanzapine monotherapy in the treatment of bipolar depression with mixed features. *J Affect Disord*. 2014; 164: 57–62.
154. Tohen M, Vieta E, Calabrese J, Ketter TA, Sachs G, Bowden C, Mitchell PB, Centorrino F, Risser R, Baker RW, et al. 2003. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Arch Gen Psychiatry*. 60:1079–1088.
155. Earley W, Burgess MV, Reveda L, Dickinson R, Szatmári B, Németh G, McIntyre RS, Sachs GS, Yatham LN. Cariprazine Treatment of Bipolar Depression: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Phase 3 Study. *Am J Psychiatry*. 2019 Jun 1;176(6):439-448.
156. Yatham LN, Vieta E, McIntyre RS, Jain R, Patel M, Earley W. Broad Efficacy of Cariprazine on Depressive Symptoms in Bipolar Disorder and the Clinical Implications. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2020 Sep 17;22(5):20m02611.
157. Shim IH, Bahk WM, Woo YS, Yoon BH. Pharmacological Treatment of Major Depressive Episodes with Mixed Features: A Systematic Review. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2018;16(4):376-382.
158. Verdolini N, Hidalgo-Mazzei D, Murru A, Pacchiarotti I, Samalin L, Young AH, Vieta E, Carvalho AF. Mixed states in bipolar and major depressive disorders: systematic review and quality appraisal of guidelines. *Acta Psychiatr Scand*. 2018 Sep;138(3):196-222.
159. Houston JP, Tohen M, Degenhardt EK, Jamal HH, Liu LL, Ketter TA. Olanzapine-divalproex combination versus divalproex monotherapy in the treatment of bipolar mixed episodes: a double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2009 Nov;70(11):1540-7.

160. Rocha FL, Fuzikawa C, Riera R, Hara C. Combination of antidepressants in the treatment of major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2012 Apr;32(2):278-81.
161. Carpenter L.L., Yasmin S., Price L.H. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine. *Biol Psychiatry* 2002; 51 (2): 183-188.
162. Martín-López LM, Rojo JE, Gibert K, et al. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in spanish outpatients. *Depress Res Treat.* 2011;2011:140194. doi:10.1155/2011/140194
163. Ferreri M., Lavergne F., Berlin I. et al. Benefits from mianserin augmentation of fluoxetine in patients with major depression non-responders to fluoxetine alone. *Acta Psychiatr Scand* 2001; 103 (1): 66-72.
164. Taylor D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Tricyclic Antidepressants in Combination: Interactions and Therapeutic Uses. *British Journal of Psychiatry*,1995;167(5), 575-580.
165. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии. *Международный журнал медицинской практики* 2000; № 8: с. 28-33.
166. Finfgeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs. *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv* 2004; 42 (2): 16-20.
167. Komossa K., Depping A.M., Gaudchau A. et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (12):CD008121.
168. Nelson JC, Papakostas GI. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am J Psychiatry.* 2009;166(9):980-91.
169. Zhou X, Keitner GI, Qin B, Ravindran AV, Bauer M, Del Giovane C, Zhao J, Liu Y, Fang Y, Zhang Y, Xie P. Atypical Antipsychotic Augmentation for Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;18(11):pyv060.
170. Papakostas G.I., Shelton R.C., Smith J. et al. Augmentation of antidepressants with atypical antipsychotic medications for treatment-resistant major depressive disorder: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2007; 68 (6): 826-831.
171. Fava M. et al. A double-blind, placebo-controlled study of aripiprazole adjunctive to antidepressant therapy among depressed outpatients with inadequate response to prior antidepressant therapy (ADAPT-A Study) // *Psychotherapy and psychosomatics.* – 2012. – Т. 81. – №. 2. – С. 87-97.
172. Kamijima K. et al. Aripiprazole augmentation to antidepressant therapy in Japanese patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study (ADMIRE study) // *Journal of affective disorders.* – 2013. – Т. 151. – №. 3. – С. 899-905.

173. Shelton RC, Tollefson GD, Tohen M, Stahl S, Gannon KS, Jacobs TG, Buras WR, Bymaster FP, Zhang W, Spencer KA, Feldman PD, Meltzer HY. A novel augmentation strategy for treating resistant major depression. *Am J Psychiatry*. 2001;158(1):131-4.
174. Keitner GI, Garlow SJ, Ryan CE, et al. A randomized, placebo-controlled trial of risperidone augmentation for patients with difficult-to-treat unipolar, non-psychotic major depression. *J Psychiatr Res*. 2009;43(3):205-214. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.05.003.
175. Bauer M., Dopfmer S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19 (5): 427-434.
176. Zullino D., Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors. *Pharmacopsychiatry* 2001; 34 (4): 119-127.
177. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression. *Bipolar Disorders* 2014; 16 (4): 389-399.
178. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity. *J Affect Disord* 2010; 126 (1-2): 268-271.
179. Kaiya H, Takeda N. Sulpiride in the treatment of delusional depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Apr;10(2):147.
180. Туувина N.A., Balabanova V.V., Goncharova E.M. Опыт применения сульпирида при эндогенных депрессивно-ипохондрических расстройствах непсихотического уровня. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;4(1):67-71.
181. Uchida H, Takeuchi H, Suzuki T, Nomura K, Watanabe K, Kashima H. Combined treatment with sulpiride and paroxetine for accelerated response in patients with major depressive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2005 Dec;25(6):545-51.
182. Pöldinger W, Sieberns S. Depression-inducing and antidepressive effects of neuroleptics. Experiences with flupenthixol and flupenthixol decanoate. *Neuropsychobiology*. 1983;10(2-3):131-6.
183. Gruber AJ, Cole JO. Antidepressant effects of flupenthixol. *Pharmacotherapy*. 1991;11(6):450-9.
184. Goh KK, Chen CH, Chiu YH, Lu ML. Lamotrigine augmentation in treatment-resistant unipolar depression: A comprehensive meta-analysis of efficacy and safety. *J Psychopharmacol*. 2019;33(6):700-713.
185. Thomas SP, Nandhra HS, Jayaraman A. Systematic review of lamotrigine augmentation of treatment resistant unipolar depression (TRD). *J Ment Health*. 2010;19(2):168-75.
186. Dietrich DE, Emrich HM. The use of anticonvulsants to augment antidepressant medication. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 5:51-8/

187. Rybakowski JK, Suwalska A, Chlopocka-Woźniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology*. 1999;40(3):134-9.
188. Aronson R., Offman H. J., Joffe R.T. et al. Triiodothyronine augmentation in the treatment of refractory depression. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53 (9): 842-848.
189. Nierenberg A.A., Fava M., Trivedi M.H. et al. A comparison of lithium and T(3) augmentation following two failed medication treatments for depression: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (9): 1519-1530.
190. Khalid N, Atkins M, Tredget J, Giles M, Champney-Smith K, Kirov G. The effectiveness of electroconvulsive therapy in treatment-resistant depression: a naturalistic study. *J ECT*. 2008 Jun;24(2):141-5.
191. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2003;361(9360):799-808.
192. Sackeim H.A., Prudic J., Devanand D.P. et al. A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57 (5): 425-434.
193. Прохорова И.С. Некоторые теоретические и практические аспекты применения одномоментной отмены психотропных средств. Автореферат дисс. ... канд. мед. наук. М., 1975; 22 с.
194. Liu Y, Zhou X, Zhu D, Chen J, Qin B, Zhang Y, Wang X, Yang D, Meng H, Luo Q, Xie P. Is pindolol augmentation effective in depressed patients resistant to selective serotonin reuptake inhibitors? A systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. 2015;30(3):132-42.
195. Ballesteros J., Callado L.F. Effectiveness of pindolol plus serotonin uptake inhibitors in depression: a meta-analysis of early and late outcomes from randomised controlled trials. *J Affect Disord* 2004; 79 (1-3): 137-147.
196. Artigas F, Adell A, Celada P. Pindolol augmentation of antidepressant response. *Curr Drug Targets*. 2006;7(2):139-47.
197. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression. *N Engl J Med* 2006; 354 (12): 1243-1252.
198. Appelberg BG, Syvälahti EK, Koskinen TE, Mehtonen OP, Muhonen TT, Naukkarinen HH. Patients with severe depression may benefit from buspirone augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors: results from a placebo-controlled, randomized, double-blind, placebo wash-in study. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(6):448-52.
199. Bouwer C, Stein DJ. Buspirone is an effective augmenting agent of serotonin selective re-uptake inhibitors in severe treatment-refractory depression. *S Afr Med J*. 1997

Apr;87(4 Suppl):534-7, 540. Dimitriou EC, Dimitriou CE. Buspirone augmentation of antidepressant therapy. *J Clin Psychopharmacol.* 1998;18(6):465-9.

200. Herrmann L.L., Ebmeier K.P. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 (12): 1870-1876.

201. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression. *J Psychiatr Pract* 2002; 8 (5): 270-275.

202. Martin J.L., Barbanoj M.J., Schlaepfer T.E., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. Systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003; 182: 480-491.

203. Ильин С.А., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Сравнительная эффективность и переносимость циклической транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при затяжных, терапевтически резистентных депрессиях. *Социальная и клиническая психиатрия* 2008; №2: с. 73-80.

204. Цукарзи Э.Э., Ильин С.А., Мосолов С.Н. Применение транскраниальной магнитной стимуляции и электросудорожной терапии при терапевтически резистентных депрессиях. *Современная терапия психических заболеваний* 2015; №4: с.25-33.

205. Пуговкина О.Д., Холмогорова А.Б., Цукарзи Э.Э. и др. Динамика когнитивных функций у пациентов с резистентными депрессиями при применении электросудорожной терапии и транскраниальной магнитной стимуляции. *Социальная и клиническая психиатрия* 2006; №2 (16): с. 47-51.

206. Терапия антидепрессантами и другие методы лечения депрессивных расстройств. Доклад Рабочей группы CINP на основе обзора доказательных данных. М., 2008; 215 с.

207. Bretlau L.G., Lunde M., Lindberg L. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in combination with escitalopram in patients with treatment-resistant major depression: a double-blind, randomised, sham-controlled trial. *Pharmacopsychiatry* 2008; 41 (2): 41-47.

208. Poulet E., Brunelin J., Boeue C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 2004; 19 (6): 382-383.

209. Rossini D., Lucca A., Zanardi R. et al. Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: a double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Res* 2005; 137 (1-2): 1-10.

210. Rumi D.O., Gattaz W.F., Rigonatti S.P. et al. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo-controlled study. *Biol Psychiatry* 2005; 57 (2): 162-166.



211. Daskalakis ZJ, Dimitrova J, McClintock SM, Sun Y, Voineskos D, Rajji TK, Goldbloom DS, Wong AHC, Knyahnytska Y, Mulsant BH, Downar J, Fitzgerald PB, Blumberger DM. Magnetic seizure therapy (MST) for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Jan;45(2):276-282.
212. Higgins E.S., George M.S. *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. Washington: American Psychiatric Press; 2008.
213. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA Jr, Kasper S. Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019 Apr 3;9(1):127.
214. Shiozawa P., Fregni F., Benseñor I.M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 1443–1452.
215. Tortella G., Casati R., Aparicio L. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders. *World J Psychiatry* 2015; 5(1): 88-102.
216. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review. *Lancet* 2003; 9358: 653-661.
217. Jain R, Maletic V, MD, McIntyre, R.S. Diagnosing and Treating Patients With Mixed Features.– *J Clin Psychiatry* 2017.–78(8).–p 1091–1102.
218. Medda P, Toni C, Mariani MG, Simone LD, Mauri M, Perugi G. Electroconvulsive therapy in 197 patients with severe, drug-resistant bipolar mixed state: Treatment outcome and predictors of response. *J Clin Psychiatry* 2015; 76: 1168-1173.
219. Perugi G, Medda P, Reis J, Rizzato S, Mariani MG, Mauri M. Clinical subtypes of severe bipolar mixed state. *J Affect Disord* 2013; 151: 1076-1082.
220. Daban C., Martinez-Aran A., Cruz N. et al. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review. *J Affect Disord* 2008; 110 (1-2): 1-15.
221. George M.S., Rush A.J., Marangell L.B. et al. A one-year comparison of vagus nerve stimulation with treatment as usual for treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2005; 58 (5): 364-373.
222. Nahas Z., Teneback C., Chae J.H. et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 2007; 32 (8): 1649-1660.
223. Nierenberg A.A., Alpert J.E., Gardner-Schuster E.E. et al. Vagus nerve stimulation: 2-year outcomes for bipolar versus unipolar treatment-resistant depression. *Biol Psychiatry* 2008; 64 (6): 455-460.
224. Morishita T, Fayad SM, Higuchi MA, Nestor KA, Foote KD. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: systematic review of clinical outcomes. *Neurotherapeutics*. 2014;11(3):475-484.

225. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33 (2): 368-377. Dandekar MP, Fenoy AJ, Carvalho AF, Soares JC, Quevedo J.
226. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: an integrative review of preclinical and clinical findings and translational implications. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1094-1112.
227. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2017 Feb;47(3):414-425.
228. Cuijpers P, van Straten A, Warmerdam L, Andersson G. Psychotherapy versus the combination of psychotherapy and pharmacotherapy in the treatment of depression: a meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2009;26(3):279-88.
229. Cuijpers P, Geraedts AS, van Oppen P, Andersson G, Markowitz JC, van Straten A. Interpersonal psychotherapy for depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011 Jun;168(6):581-92.
230. Nakagawa A, Mitsuda D, Sado M, Abe T, Fujisawa D, Kikuchi T, Iwashita S, Mimura M, Ono Y. Effectiveness of Supplementary Cognitive-Behavioral Therapy for Pharmacotherapy-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(8):1126-1135.
231. Nussbaumer B, Kaminski-Hartenthaler A, Forneris CA, Morgan LC, Sonis JH, Gaynes BN, Greenblatt A, Wipplinger J, Lux LJ, Winkler D, Van Noord MG, Hofmann J, Gartlehner G. Light therapy for preventing seasonal affective disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Nov 8;(11):CD011269.
232. Penders TM, Stanciu CN, Schoemann AM, Ninan PT, Bloch R, Saeed SA. Bright Light Therapy as Augmentation of Pharmacotherapy for Treatment of Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2016;18(5).
233. Симуткин Г.Г. Нелекарственные методы хронобиологической терапии аффективных расстройств. В кн.: Хронобиологическая теория аффективных расстройств. /ред. С.Н.Мосолов/ М.: Аванпорт, 2014; с. 164-217.
234. Ioannou M, Wartenberg C, Greenbrook JTV, Larson T, Magnusson K, Schmitz L, Sjögren P, Stadig I, Szabó Z, Steingrímsson S. Sleep deprivation as treatment for depression: Systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2021;143(1):22-35.
235. Giedke H., Klingberg S., Schwarzler F. et al. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression. *J Affect Disord* 2003; 76 (1-3): 85-93.
236. Mead G.E., Morley W., Campbell P. et al. Exercise for depression. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; (4): CD004366.

237. Kvam S, Kleppe CL, Nordhus IH, Hovland A. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis. *J Affect Disord.* 2016 Sep 15;202:67-86.
238. Schuch FB, Vancampfort D, Richards J, Rosenbaum S, Ward PB, Stubbs B. Exercise as a treatment for depression: A meta-analysis adjusting for publication bias. *J Psychiatr Res.* 2016 Jun;77:42-51.
239. Smith CA, Armour M, Lee MS, Wang LQ, Hay PJ. Acupuncture for depression. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Mar 4;3(3):CD004046.
240. Han X, Gao Y, Yin X, et al. The mechanism of electroacupuncture for depression on basic research: a systematic review [published correction appears in *Chin Med.* 2021 Feb 10;16(1):20]. *Chin Med.* 2021;16(1):10.
241. Николаев Ю.С., Полищук Ю.И., Заиров Г.К. и соавт. Разгрузочно-диетическая терапия нервно-психических заболеваний. Методические рекомендации. М., 1979.
242. Подкорытов В.С. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей / В. С. Подкорытов, Ю. Ю. Чайка. Харьков: Торнадо, 2003; 352 с.
243. Вернекина Н.С., Картелишев А.В., Игельник М.В. Лазеротерапия в комплексном лечении психически больных. *Социальная и клиническая психиатрия* 1994; №4: с.125-130.
244. Мосолов С.Н., Узбеков М.Г., Сайкин М.А. и соавт. Применение внутривенной низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии и изменение ряда биохимических параметров у резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией. *Социальная и клиническая психиатрия* 1999; 9 (2): с. 57-62.
245. Кекелидзе З.И., Тваладзе М.Г., Чечелашвили А.П. и соавт. Роль и место инфузий облученной ультрафиолетом аутокрови в лечении депрессивных состояний. *Социальная и клиническая психиатрия* 1993; №3: с. 88-94.
246. Каримулаев И.А., Калинин В.В., Мосолов С.Н. Применение метода адаптации к периодической нормобарической гипоксии в лечении фармакорезистентных депрессий. В книге: *Новые достижения в терапии психических заболеваний.* /ред. С.Н. Мосолов/. - М., 2002; с. 579-592.
247. Kato, M., Hori, H., Inoue, T. et al. Discontinuation of antidepressants after remission with antidepressant medication in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2021;26, 118–133.
248. Sim K, Lau WK, Sim J, Sum MY, Baldessarini RJ. Prevention of Relapse and Recurrence in Adults with Major Depressive Disorder: Systematic Review and Meta-Analyses of Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19(2):pyv076.
249. Frank E., Kupfer D. J. et al. Three-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1990; 47: 1093-1099.

250. Thase M.E. Achieving remission and managing relapse in depression. *J Clin Psychiatry* 2003; 64 (suppl 18): 3-7.
251. Williams JW Jr, Gerrity M, Holsinger T, Dobscha S, Gaynes B, Dietrich A. Systematic review of multifaceted interventions to improve depression care. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):91-116.
252. Hengartner MP. How effective are antidepressants for depression over the long term? A critical review of relapse prevention trials and the issue of withdrawal confounding. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2020;10:2045125320921694.
253. Kupfer D.J., Frank E., Perel J.M. Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiat* 1992; 49: 769-773.
254. Stuppaeck C, Barnas C, Schwitzer J, Fleischhacker WW. The role of carbamazepine in the prophylaxis of unipolar depression. *Neuropsychobiology*. 1993;27(3):154-7.
255. Stuppaeck CH, Barnas C, Schwitzer J, Fleischhacker WW. Carbamazepine in the prophylaxis of major depression: a 5-year follow-up. *J Clin Psychiatry*. 1994 Apr;55(4):146-50.
256. Fieve R.R., Dunner D.I., Kumbarachi T. et al. Lithium carbonate in affective disorders. A double-blind study of prophylaxis in unipolar recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 32(12): 1541-1544.
257. Prien R.F., Klett C.H., Caffey E.M. Lithium carbonate and imipramine in prevention of affective episodes. A comparison in recurrent affective illness. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29(3): 420-425.
258. Rouillon F. et al. Prophylactic efficacy of maprotiline on unipolar depression relapse. *J Clin Psychiat* 1991; 52(10): 423-431.
259. Kishimoto A., Mizukawa R. et al. Prophylactic effect of mianserin of recurrent depression. *Asta Psychiat Scand* 1994; 89(1): 46-51.
260. Montgomery S.A., Dufour H., Brien S. et al. The prophylactic of fluoxetine in unipolar depression. *Brit. J. Psychiat*. 1988;140, P76-82
261. Altamura C.A., Percudani M. The use of antidepressants for long-term treatment of recurrent depression: rationale, current methodologies and future directions. *J Clin Psychiatry* 1993; 54 (suppl. 8): 29-38.
262. Hensler J, Heinz A, Brandt L, Bschor T. Antidepressant Withdrawal and Rebound Phenomena. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116(20):355-361.
263. Tint A., Haddad P.M., Anderson I.M. The effect of rate of antidepressant tapering on the incidence of discontinuation symptoms: a randomised study. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 330–332.
264. Schatzberg AF, Blier P, Delgado PL, Fava M, Haddad PM, Shelton RC. Antidepressant discontinuation syndrome: consensus panel recommendations for clinical management and additional research. *J Clin Psychiatry*. 2006;67 Suppl 4:27-30.

265. Shelton RC. Steps Following Attainment of Remission: Discontinuation of Antidepressant Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2001;3(4):168-174.
266. Malhi G.S., Bassett D., Boyce P. et al. Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*, 2015; 49 (12): 1087-1206.
267. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354(6):579–587.
268. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2005;14(12):823–827.
269. Hallberg P, Sjöblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol*. 2005;25(1):59–73.
270. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med*. 2014;370(25):2397–2407.
271. Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(2):173–176.
272. Louik C, Lin AE, Werler MM, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007;356(26):2675–2683.
273. Wichman CL, Stern TA. Diagnosing and Treating Depression During Pregnancy. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2015;17(2):10.4088/PCC.15f01776.
274. Wisner KL, Bogen DL, Sit D, et al. Does fetal exposure to SSRIs or maternal depression impact infant growth? *Am J Psychiatry*. 2013;170(5):485–493.
275. Мазо Г.З., Никифорова Ю.С., Ганзенко М.А. Терапия депрессии при беременности: поиск решения в условиях неопределенности. // *Ж. Современная терапия психических расстройств*. — 2015. — №3. — С. 8 – 11.
276. Ушкалова А.В, Ушкалова Е.А., Шофман Е.М., Мосолов С.Н. Фармакотерапия психических расстройств при беременности // *Биологические методы терапии психических расстройств. Доказательная медицина – клинической практике / под ред. С.Н. Мосолова*. – М., 2012. – С. 913-980.

#### **XIV. Приложение А1. Состав рабочей группы по разработке и пересмотру клинических рекомендаций**

1. Ахапкин Роман Витальевич – кандидат медицинских наук, член Российского общества психиатров
  2. Букреева Наталья Дмитриевна – доктор медицинских наук, Заслуженный врач РФ, член Правления Российского общества психиатров
  3. Вазагаева Тамара Иродионовна – кандидат медицинских наук, член Российского общества психиатров
  4. Костюкова Елена Григорьевна – кандидат медицинских наук, член Российского общества психиатров
  5. Мазо Галина Элевна – доктор медицинских наук, член Российского общества психиатров
  6. Мосолов Сергей Николаевич – доктор медицинских наук, профессор, член Исполкома Российского общества психиатров, Заслуженный деятель науки РФ
- Все авторы подтверждают отсутствие конфликта интересов.

## **XV. Приложение А2. Методология разработки клинических рекомендаций**

### **Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:**

1. Врачи-психиатры
2. Врачи-психотерапевты
3. Медицинские психологи
4. Врачи общей практики (семейные врачи)

### **1. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов диагностики (диагностических вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематические обзоры исследований с контролем референсным методом или систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные исследования с контролем референсным методом или отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Исследования без последовательного контроля референсным методом или исследования с референсным методом, не являющимся независимым от исследуемого метода или нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия или мнение экспертов

### **2. Шкала оценки уровней достоверности доказательств (УДД) для методов профилактики, лечения и реабилитации (профилактических, лечебных, реабилитационных вмешательств)**

УДД	Расшифровка
1.	Систематический обзор рандомизированных клинических исследований с применением мета-анализа
2.	Отдельные рандомизированные клинические исследования и систематические обзоры исследований любого дизайна, за исключением рандомизированных клинических исследований, с применением мета-анализа
3.	Нерандомизированные сравнительные исследования, в том числе когортные исследования
4.	Несравнительные исследования, описание клинического случая или серии случаев, исследование "случай-контроль"
5.	Имеется лишь обоснование механизма действия вмешательства (доклинические исследования) или мнение экспертов

**3. Шкала оценки уровней убедительности рекомендаций  
(УУР) для методов профилактики, диагностики, лечения  
и реабилитации (профилактических, диагностических, лечебных, реабилитационных  
вмешательств)**

УУР	Расшифровка
А	Сильная рекомендация (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество, их выводы по интересующим исходам являются согласованными)
В	Условная рекомендация (не все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются важными, не все исследования имеют высокое или удовлетворительное методологическое качество и/или их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)
С	Слабая рекомендация (отсутствие доказательств надлежащего качества (все рассматриваемые критерии эффективности (исходы) являются неважными, все исследования имеют низкое методологическое качество и их выводы по интересующим исходам не являются согласованными)

**Порядок обновления клинических рекомендаций** – пересмотр 1 раз в 3 года и не чаще 1 раза в 6 месяцев.

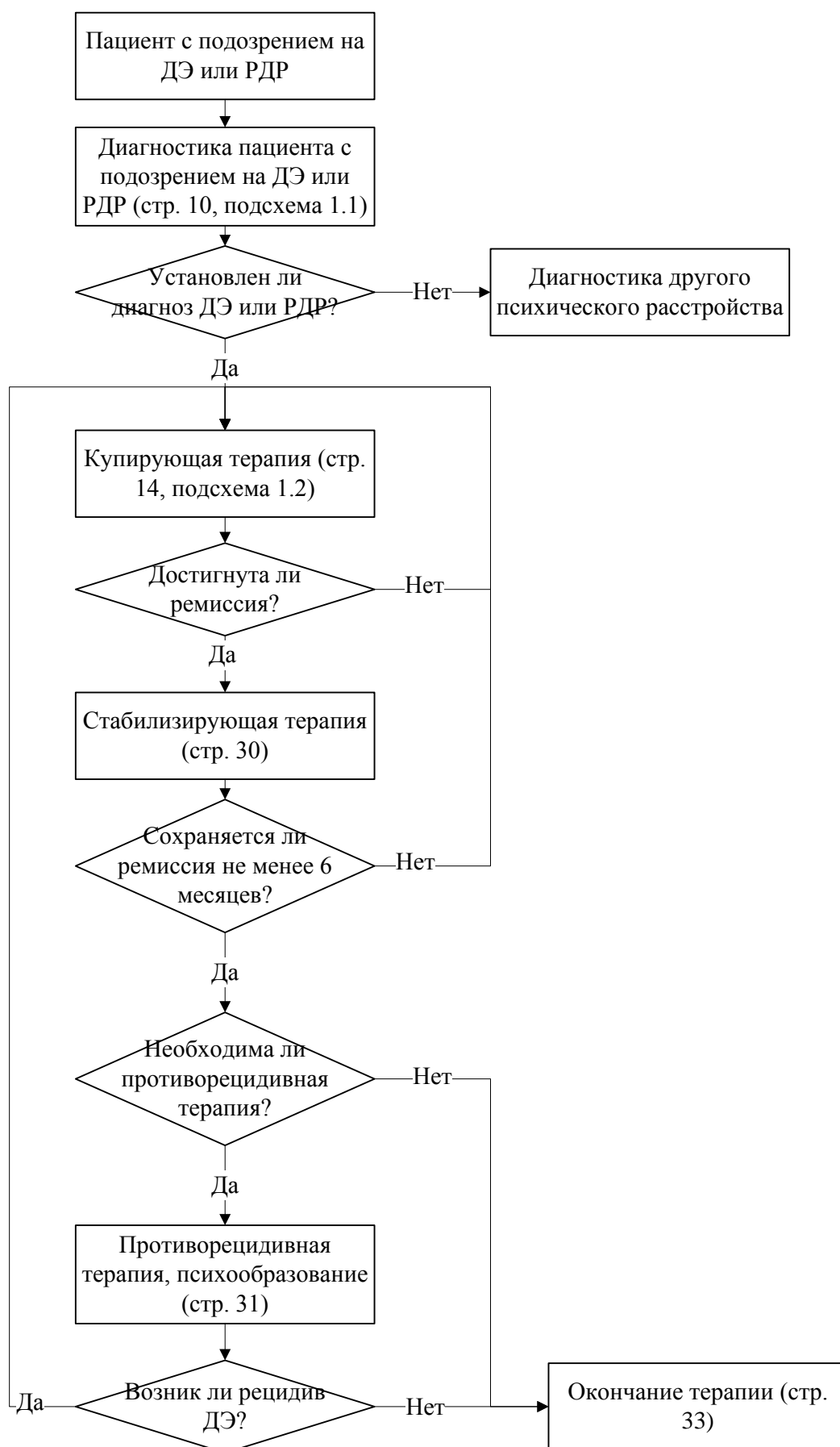


**XVI. Приложение А3. Справочные материалы, включая соответствие показаний к применению и противопоказаний, способов применения и доз лекарственных препаратов инструкции по применению лекарственного препарата**

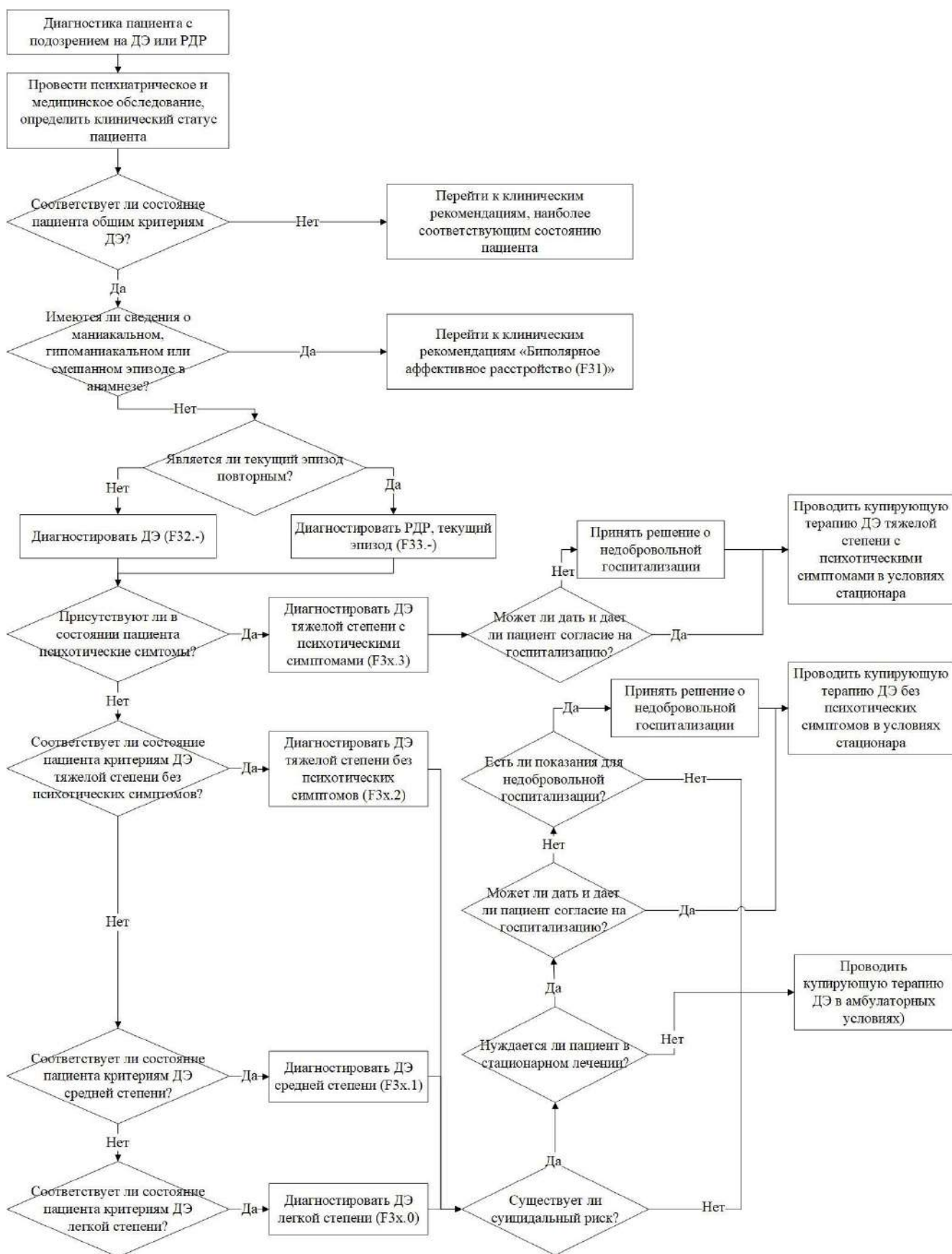
1. Федеральный закон от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
2. Федеральный закон от 02.07.1992 №3185-1 (ред. от 03.07.2016) «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».
3. Приказ Минздрава России от 10.05.2017 N 203н "Об утверждении критериев оценки качества медицинской помощи" (Зарегистрировано в Минюсте России 17.05.2017 N 46740)
4. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 №1219н «Об утверждении стандарта первичной медико-социальной помощи при депрессиях легкой и средней степени тяжести и смешанном тревожном и депрессивном расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».
5. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 20.12.2012 №1226н «Об утверждении стандарта первичной медико-социальной помощи при депрессиях (ремиссиях) в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».
6. Приказ Министерства Здравоохранения Российской Федерации от 29.12.2012 №1661н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при депрессии (рецидив) в стационарных условиях».

## XVII. Приложение Б. Алгоритмы действий врача

### Б1. Блок-схема «Этапы ведения пациента (взрослые) с ДЭ или РДР»

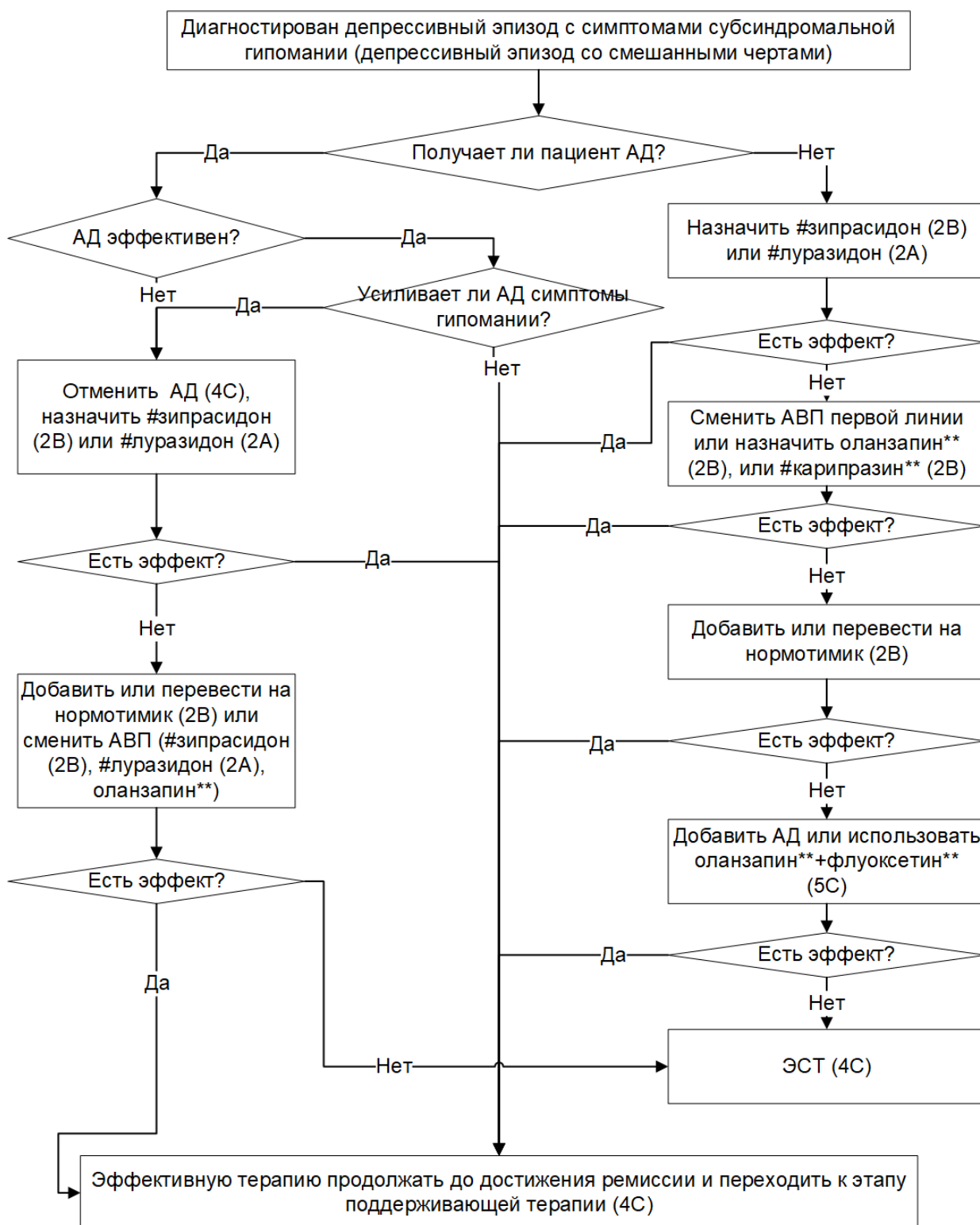


## Б.2. Подсхема «Диагностика пациента (взрослые) с ДЭ или РДР»





#### Б.4. Подсхема «Купирующая терапия ДЭ со смешанными чертами»



## **XVIII. Приложение В. Информация для пациента**

Пациенту и его родственникам необходимо в доступной форме рассказать о природе заболевания, его проявлениях, механизме действия лекарственных препаратов, вероятных побочных эффектах, объяснить необходимость их длительного приема.

Необходимо сообщить сообщать больному следующую информацию:

- название лекарственного препарата;
- необходимость его регулярного приема для лечения заболевания или купирования тех или иных симптомов;
- как определить эффективно ли применение препарата и что делать при отсутствии этих признаков;
- когда и как принимать лекарственный препарат, включая связь с приемом пищи;
- что делать при пропуске приема очередной дозы;
- длительность приема;
- наиболее вероятные побочные эффекты и что делать при их возникновении;
- предосторожности применения, возможное влияние на работу, вождение автомобиля, взаимодействие с алкоголем и другими препаратами, возможность неблагоприятного влияния на плод в случае наступления беременности, необходимость контрацепции при приеме препарата и т.д.;
- альтернативные методы терапии и ориентировочную стоимость курса терапии.

Крайне важно добиться договоренности с пациентом о строгом соблюдении назначенной ему схемы терапии. При этом нужно объяснить, что в случае возникновения любого дискомфорта, связанного с приемом лекарственного препарата, необходимо сообщить об этом врачу, так как это является основанием для коррекции дозы или смены препарата. Не следует самостоятельно прерывать лечение.

Необходимо выявить индивидуальные симптомы, которые указывают на риск развития рецидива у данного пациента, и замотивировать пациента на обращение к врачу при их появлении. Это даст шанс на более быстрое купирование рецидива вне стен стационара.

Следует заранее обсудить частоту посещений врача и установить график визитов.

**XIX. Приложение Г1 -Г4. Шкалы оценки, вопросники и другие  
оценочные инструменты состояния пациента, приведенные в  
клинических рекомендациях.**

**Приложение Г1. Шкала Гамильтона для оценки депрессии**

*Название на русском языке:* Шкала Гамильтона для оценки депрессии

*Оригинальное название:* Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS-17)

*Источник:* Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol 1967; 6(4):278–96.

Williams JB. A structured interview guide for the Hamilton Depression Rating Scale. Arch Gen Psychiatry 1988; 45(8):742–7.

*Тип (подчеркнуть):*

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

*Назначение:* количественная оценка состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (наблюдения клинической динамики)

*Содержание (шаблон):*

**Инструкции:**

- Пожалуйста, проинформируйте пациента, что для достижения цели опроса, необходимо очень точно отвечать на вопросы.
- Пожалуйста, последовательно изучите каждый пункт
- Упомянутым периодом для оценки является неделя, предшествующая опросу, за исключением пунктов 8, 9 (во время опроса) и 16 (перед эпизодом).
- Для каждого пункта выберите выражение, которое лучше всего характеризует пациента (поставьте только один ответ).
- Пожалуйста, напишите примечания к каждому пункту.

<b>1. СНИЖЕННОЕ НАСТРОЕНИЕ</b>	Основание для оценки
(переживания подавленности или печали, безнадежности, беспомощности, собственной малоценности)	.....
0 <input type="checkbox"/> Отсутствует	.....
1 <input type="checkbox"/> Сообщает о своих переживаниях только при расспросе	.....
2 <input type="checkbox"/> Сообщает свои переживания спонтанно вербальным образом	.....
3 <input type="checkbox"/> Выражает свои переживания невербальным образом, т.е. мимикой, позой или жестами, голосом и готовностью к плачу	.....
4 <input type="checkbox"/> Пациент как в спонтанных высказываниях, так и невербальным образом выражает только эти чувства	.....
	.....









<p><b>14. ПОЛОВЫЕ СИМПТОМЫ</b> (такие, как например утрата либидо, менструальные проблемы) 0 <input type="checkbox"/> отсутствуют 1 <input type="checkbox"/> средне 2 <input type="checkbox"/> сильно</p>	<p>Основание для оценки</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p><b>15. ИПОХОНДРИЯ</b> 0 <input type="checkbox"/> отсутствует 1 <input type="checkbox"/> иногда появляются мысли о здоровье 2 <input type="checkbox"/> поглощен мыслями о здоровье 3 <input type="checkbox"/> частые жалобы, просьбы о помощи и т.п. 4 <input type="checkbox"/> ипохондрический бред</p>	<p>Основание для оценки</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p><b>16. ПОТЕРЯ ВЕСА</b> 0 <input type="checkbox"/> не потерял в весе или вес потерян по ДРУГОЙ причине, не связанной с настоящим заболеванием 1 <input type="checkbox"/> подозревается потеря в весе по причине теперешнего заболевания 2 <input type="checkbox"/> пациент уверенно подтверждает потерю веса из-за депрессии</p>	<p>Основание для оценки</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>
<p><b>17. КРИТИКА</b> 0 <input type="checkbox"/> подтверждает подавленность и заболевание ИЛИ в данное время не в депрессии 1 <input type="checkbox"/> подтверждает заболевание, но причиной тому ставит плохую пищу, переутомление, вирус, нужду в отдыхе и т.п. 2 <input type="checkbox"/> вообще отвергает, что болен</p>	<p>Основание для оценки</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p> <p>.....</p>

Сумма баллов:

Ключ (интерпретация): 0—7 — норма

8—13 — лёгкое депрессивное расстройство

14—18 — депрессивное расстройство средней степени тяжести

19—22 — депрессивное расстройство тяжелой степени

более 23 — депрессивное расстройство крайне тяжёлой степени

Пояснения: клинического интервью занимает примерно 20—25 минут

## Приложение Г2. Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии

Название на русском языке: Шкала Монтгомери – Асберг для оценки депрессии

Оригинальное название: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)

Источник: Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. Br J Psychiatry. 1979;134:382-9..

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: количественная оценка тяжести состояния пациентов с депрессивными расстройствами до, во время и после лечения (наблюдения клинической динамики)

Содержание (шаблон):

**Инструкции:** Оценка должна основываться на клиническом интервью, в процессе которого вопросы задаются сначала в более общих формулировках, затем детально уточняется степень выраженности симптоматики в соответствии с критериями шкалы. Исследователь должен решить, соответствует ли выраженность симптоматики основным оценочным дефинициям шкалы (0, 2, 4, 6) или их промежуточным значениям (1, 3, 5). Необходимо помнить, что для пациентов с депрессией случаи, когда правильная оценка на основании интервью затруднена, крайне редки. Если информация не может быть получена при расспросе пациента, для оценки по шкале она должна быть установлена на основании других объективных источников в соответствии с обычной клинической практикой.

### 1 – ОБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ПОНИЖЕННОГО НАСТРОЕНИЯ

*Проявления угнетенности, уныния, отчаяния (более выраженные, чем при обычном преходящем «плохом настроении»), проявляющиеся в речи, мимике и позе. Оцениваются в соответствии с глубиной и стойкостью снижения настроения.*

- 0 Подавленность отсутствует
- 1
- 2 Выглядит подавленным, но легко оживляется
- 3
- 4 Выглядит печальным и несчастным большую часть времени
- 5
- 6 Постоянно выглядит угнетенным. Чрезвычайно подавлен.

### 2 – СУБЪЕКТИВНЫЕ ПРИЗНАКИ ПОДАВЛЕННОСТИ

*Сообщение пациента о депрессивном настроении, независимо от того, насколько оно проявляется внешними признаками. Включает упадок духа, угнетенность или чувство беспомощности и безнадежности. Оценивается в соответствии с интенсивностью, продолжительностью или степенью того, насколько, по описанию пациента, сниженное настроение связано с внешними событиями.*

- 0 Эпизодическая подавленность, связанная с обстоятельствами
- 1
- 2 Печален или подавлен, но легко отвлекается
- 3
- 4 Глубокое чувство угнетенности или уныния; настроение еще подвержено влиянию внешних обстоятельств
- 5
- 6 Постоянное и неизменное чувство подавленности, отчаяния и угнетенности

### **3 – ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ**

*Чувство болезненного дискомфорта, смятения, раздражения, психического напряжения, доходящего до паники, сильного страха или душевной боли.*

- 0 Спокоен. Лишь мимолетное внутреннее напряжение
- 1
- 2 Эпизодически испытывает раздражение и ощущение болезненного дискомфорта
- 3
- 4 Стойкое чувство внутренней напряженности или эпизодическая паника, которая требует усилий для ее преодоления
- 5
- 6 Неослабевающий страх или душевная боль. Непреодолимая паника

### **4 – НАРУШЕНИЯ СНА**

*Уменьшение продолжительности или глубины сна в сравнении с привычными для пациента характеристиками сна.*

- 0 Сон не нарушен
- 1
- 2 Незначительное затруднение засыпания или несколько укороченный, поверхностный или прерывистый сон
- 3
- 4 Сон укорочен не менее, чем на 2 часа
- 5
- 6 Продолжительность сна менее 2-3 часов

### **5 – СНИЖЕНИЕ АППЕТИТА**

*Чувство утраты аппетита. Оценивается в соответствии со степенью утраты желания поесть или усилий заставить себя принять пищу.*

- 0 Нормальный или повышенный аппетит
- 1
- 2 Несколько сниженный аппетит
- 3
- 4 Отсутствие аппетита. Пища не имеет вкуса
- 5
- 6 Необходимо принуждение для приема пищи

### **6 – НАРУШЕНИЯ КОНЦЕНТРАЦИИ ВНИМАНИЯ**

*Трудности собраться с мыслями вплоть до утраты способности сконцентрироваться. Оценивается в соответствии с интенсивностью, частотой и степенью утраты способности сконцентрировать внимание.*

- 0 Нет трудностей концентрации
- 1
- 2 Эпизодически трудно собраться с мыслями
- 3
- 4 Затруднения концентрации и длительного сосредоточения со снижением способности читать или вести беседу
- 5
- 6 Утрата способности читать или вести беседу без значительных усилий

### **7 – УСТАЛОСТЬ**

*Затруднения начать какую-либо деятельность или замедленность начала и выполнения повседневной деятельности*

- 0 Трудности в начале деятельности сомнительны, отсутствие замедленности
- 1
- 2 Затруднение начать активную деятельность
- 3
- 4 Трудности начать рутинные действия, сопряженные с затратой сил
- 5
- 6 Сильная вялость, неспособность делать хоть что-нибудь без помощи

### **8 – НЕСПОСОБНОСТЬ ИСПЫТЫВАТЬ ЧУВСТВА**

*Субъективное ощущение снижения интереса к окружающему или деятельности, обычно доставляющим удовольствие. Снижение способности адекватно эмоционально реагировать на внешние события или людей*

- 0 Нормальный интерес к окружающему и людям
- 1
- 2 Снижение способности получать удовольствие от обычных интересов
- 3
- 4 Утрата интереса к окружающему, утрата чувств к друзьям и близким
- 5
- 6 Явления эмоционального паралича, неспособность испытывать гнев, горе или удовольствие, мучительное отсутствие чувств к родственникам и друзьям

### **9 – ПЕССИМИСТИЧЕСКИЕ МЫСЛИ**

*Идеи собственной вины, малоценности, самоуничужения, греховности или раскаяния.*

- 0 Отсутствие пессимистических мыслей
- 1
- 2 Эпизодические мысли о собственной неспособности добиваться успеха, самоупреки и самоуничужение
- 3
- 4 Постоянное самообвинение или конкретные, но еще сохраняющие рациональность, идеи вины или греха. Нарастающая пессимистическая оценка будущего
- 5
- 6 Бредовые идеи полного краха, раскаяния или неискупаемого греха; абсурдное и непоколебимое самообвинение.

### **10 – СУИЦИДАЛЬНЫЕ МЫСЛИ**

*Чувство, что жить больше не стоит, что естественная смерть – желаемый исход; мысли и приготовления к самоубийству. Суицидальные попытки сами по себе не должны изменять оценку.*

- 0 Доволен жизнью или принимает ее такой, какая она есть
- 1
- 2 Усталость от жизни. Лишь мимолетные суицидальные мысли
- 3
- 4 Возможно лучше было бы умереть; суицидальные мысли становятся привычными, а самоубийство рассматривается как возможный способ решения проблем при отсутствии конкретных суицидальных планов или намерений
- 5
- 6 Конкретное планирование самоубийства при первой возможности; активные приготовления к самоубийству

Сумма баллов:

*Ключ (интерпретация):* 0—6 — норма

7—19 — лёгкое депрессивное расстройство

20—34 — депрессивное расстройство средней степени тяжести

более 34 — депрессивное расстройство тяжелой степени

*Пояснения:* клинического интервью занимает примерно 20—25 минут

### Приложение Г3. Опросник для выявления гипомании

Название на русском языке: Опросник гипомании

Оригинальное название: Hypomania Checklist-32 (HCL-32)

Источник: Angst J, Adolfsson R, Benazzi F, Gamma A, Hantouche E, Meyer TD, Skeppar P, Vieta E, Scott J. The HCL-32: towards a self-assessment tool for hypomanic symptoms in outpatients. J Affect Disord. 2005;88(2):217-33.

Мосолов С.Н., Ушкалова А.В., Костюкова Е.Г., Шафаренко А.А., Алфимов П.В., Костюкова А.Б., Курсаков А.А., Образцова Л.В. Валидизация российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, Вып. 1. – С. 22–30.

Тип (подчеркнуть):

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

Назначение: Выявления пациентов с БАП среди больных, наблюдающихся с диагнозом РДР.

Содержание (шаблон):

В жизни любого человека бывают периоды «подъема» и «спада», сопровождающиеся изменениями жизненного тонуса, активности и настроения. Цель настоящего вопросника состоит в том, чтобы получить подробное описание периодов «подъема».

1) Прежде всего, опишите, как Вы себя чувствуете сегодня, по сравнению с Вашим обычным состоянием:

Значительно хуже, чем обычно	Хуже, чем обычно	Немного хуже, чем обычно	Не лучше и не хуже, чем обычно	Немного лучше, чем обычно	Лучше, чем обычно	Значительно лучше, чем обычно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Как Вы обычно оцениваете себя по сравнению с другими людьми?

Сделайте это вне зависимости от того, как Вы чувствуете себя сегодня. Выберите формулировку, которая наиболее точно отражает Вашу оценку себя по сравнению с другими.

... я такой же, как все	... я в общем получше	... я в общем похуже	... то лучше, то хуже, причем такие периоды повторяются
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3) Попробуйте припомнить период “повышенного” состояния. Как Вы себя тогда чувствовали? Пожалуйста, отвечайте на вопросы независимо от того, как Вы себя чувствуете сейчас.

		Да	Нет
1.	Мне требовалось меньше времени на сон	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>



- |     |  |                          |                          |
|-----|--|--------------------------|--------------------------|
| 2.  | У меня было больше энергии, и я был (была) более активным  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3.  | Я был (была) более уверен в себе   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4.  | Работа доставляла мне больше удовольствия  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5.  | Я стал более общительным (чаще звонил по телефону, больше выходил из дому)                           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6.  | Мне хотелось путешествовать, и я действительно ездил гораздо больше                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7.  | Я стал водить автомобиль с большей скоростью и чаще рисковал   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8.  | Я тратил больше (слишком много) денег  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9.  | В повседневной жизни я чаще попадал в рискованные ситуации (и на работе, и в других обстоятельствах) | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. | Я стал больше двигаться (заниматься спортом и т.д.)  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. | У меня было много планов и проектов  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. | Я стал более изобретательным, у меня было много идей   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. | Я стал менее застенчивым и «закомплексованным»   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. | Я одевался (одевалась) более ярко и экстравагантно (использовала более яркий макияж)                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 15. | Мне хотелось чаще встречаться с людьми, и я действительно общался со многими                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. | Секс стал интересовать меня больше, чем обычно, половое влечение повысилось                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. | Я стал чаще флиртовать и (или) был более активен в сексуальном отношении                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. | Я много говорил  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. | Я думал быстрее, чем обычно  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. | Я много шутил и каламбурил   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. | Я легко отвлекался   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. | У меня появилось много новых занятий   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. | У меня мысли перескакивали с одного на другое  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. | Я все делал гораздо быстрее и легче, чем обычно  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. | Я стал более нетерпеливым и легко раздражался  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. | Я раздражал и утомлял окружающих   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. | Я часто ссорился   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. | Настроение у меня было приподнятым и оптимистичным   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. | Я пил много кофе   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. | Я много курил  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. | Я больше и чаще выпивал  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

32. Я принимал больше лекарств (седативных, анксиолитиков, стимуляторов)

4) Влияние подъемов настроения на разные аспекты Вашей жизни:

	и положительное, и отрицательное	Положительное	Отрицательное	Никакого влияния
Семья	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Общение	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Работа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Досуг	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5) Реакция окружающих на Ваши подъемы настроения.

Как Ваши близкие реагировали, когда Вы были в состоянии «подъема», и что они об этом говорили?

Положительная реакция (Вас ободряли и поддерживали)	Нейтральная реакция	Отрицательная реакция (озабоченность, раздражение, неодобрение)	И положительная, и отрицательная реакция	Никакой реакции
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6) Продолжительность периодов подъема (в среднем):

(Выберите только ОДИН из предлагаемых вариантов ответа)

- |                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| <input type="checkbox"/> 1 день   | <input type="checkbox"/> дольше недели                  |
| <input type="checkbox"/> 2-3 дня  | <input type="checkbox"/> дольше месяца                  |
| <input type="checkbox"/> 4-7 дней | <input type="checkbox"/> мне трудно<br>судить (не знаю) |

7) Случались ли у Вас такие состояния в последние двенадцать месяцев?

да  нет

8) Если да, то сколько дней в общей сложности продолжались эти периоды (в последние двенадцать месяцев)?

В общей сложности примерно    дней

*Ключ (интерпретация):* По результатам опросника высчитывается т.н. «Индекс биполярности». Он равен числу положительных ответов на вопросы основной части опросника - 32 вопросов. Точкой разделения БАР и РДР служит уровень 14 или выше. Остальные ответы служат для получения вспомогательной клинической информации, и количественно не учитываются, но для достоверной диагностики БАР должна присутствовать информация о наличии колебаний настроения.

## Приложение Г4. Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений

*Название на русском языке:* Колумбийская шкала серьезности суицидальных намерений  
*Оригинальное название:* Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

*Источник:* Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, Currier GW, Melvin GA, Greenhill L, Shen S, Mann JJ. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry.* 2011 Dec;168(12):1266-77.

*Тип (подчеркнуть):*

- шкала оценки
- индекс
- вопросник
- другое (уточнить):

*Назначение:* оценка тяжести суицида и суицидального риска.

*Содержание (шаблон):*

СУИЦИДАЛЬНЫЕ ИДЕИ	
<p>Задайте вопросы 1 и 2. Если в обоих случаях ответ отрицательный, переходите к разделу «Суицидальное поведение». Если на вопрос 2 получен ответ «да», то задайте вопросы 3, 4 и 5. Если на вопрос 1 и/или 2 получен ответ «да», заполните ниже секцию «Интенсивность суицидных идей».</p>	
<p>1. Желание умереть                      Пациент подтверждает, что его посещают мысли о желании умереть или перестать жить, или же о желании заснуть и не просыпаться.                      Возникло ли у Вас желание умереть или заснуть и не просыпаться?                       Если да, опишите:</p>	<p>Да      Нет</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p>2. Активные неспецифические мысли о самоубийстве                      Общие неспецифические мысли о желании покончить с собой/совершить самоубийство                      «Я думал(а) о том, чтобы убить себя» при отсутствии размышлений о способах самоубийства / сопутствующих средствах, намерения или плана в период наблюдения за пациентом.                      Думали ли Вы, в самом деле, о том, чтобы убить себя?                       Если да, опишите:</p>	<p>Да      Нет</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>
<p>3. Актуальные суицидальные идеи, включая размышления о способе самоубийства (не о плане), при отсутствии намерения действовать                      Пациент подтверждает, что его посещают мысли о самоубийстве и что в течение периода наблюдения он/она думал(а) хотя бы об одном способе самоубийства. Данная ситуация отлична от такой, когда пациент разработал конкретный план: время, место или детали метода самоубийства (например, пациент думал о способе самоубийства, но не о конкретном плане). Сюда относятся люди, которые скажут: «Я думал(а) о передозировке таблеток, но так и не построил(а) конкретного плана о том, когда, где и как осуществить это .... И я бы никогда не довел(а) дело до конца».                      Думали ли Вы о том, как Вы могли бы это сделать?</p>	<p>Да      Нет</p> <p><input type="checkbox"/>      <input type="checkbox"/></p>

Если да, опишите:	
<p>4. Актуальные суицидальные идеи, включая некоторое намерение действовать при отсутствии конкретного плана.          Активные мысли о самоубийстве при заявлении пациента о некотором намерении действовать в соответствии с этими мыслями, в отличие от подобного утверждения: «Такие мысли посещают меня, но я определенно не стану ничего предпринимать».          Посещали ли Вас подобные мысли, и было ли у Вас какое-нибудь намерение действовать в соответствии с ними?</p> <p>Если да, опишите:</p>	<p>Да      Нет  <input type="checkbox"/>    <input type="checkbox"/></p>
<p>5. Актуальные суицидальные идеи с конкретным планом и намерением Мысли о самоубийстве, включая план с полностью или частично проработанными деталями и некоторое намерение пациента осуществить этот план.          Начали ли Вы разрабатывать или уже разработали детальный план самоубийства?          Намереваетесь ли Вы осуществить этот план?</p> <p>Если да, опишите:</p>	<p>Да      Нет  <input type="checkbox"/>    <input type="checkbox"/></p>

<b>ИНТЕНСИВНОСТЬ СУИЦИДАЛЬНЫХ ИДЕЙ</b>		
Тип идеи	Тип № (1-5)	Вся жизнь –
Описание идеи		Момент, когда он/она испытывал(а)
Первое исследование		самое сильное
Наиболее опасные идеи:	_____	желание покончить с собой
<p>Следующие ниже характеристики должны быть оценены по отношению к самой сильной по интенсивности суицидной идеи (по шкале от 1 до 5, где 1 – наименьший по интенсивности показатель, а 5 – наибольший).</p> <p>Спросите его/ее, когда он/она испытал(а) самое сильное желание покончить с собой.</p>		Наиболее опасные
<p>Частота</p> <p>Сколько раз Вас посещали подобные мысли?</p> <p>Реже одного раза в неделю</p> <p>Раз в неделю</p> <p>2-5 раз в неделю</p> <p>Каждый день или почти каждый день</p> <p>Множественно каждый день</p>		–
<p>Продолжительность</p> <p>Когда подобные мысли посещают Вас, как долго они длятся?</p> <p>Они мимолетны – несколько секунд или минут</p> <p>Менее часа / недолго</p> <p>1-4 часа / долго</p>		–

<p>4-8 часов / большую часть дня          Более 8 часов / они устойчивы или постоянны</p>	
<p>Контролируемость          Могли /можете ли Вы при желании прекратить думать о самоубийстве или желании умереть?          С легкостью может контролировать такие мысли          Может контролировать такие мысли с незначительными затруднениями          Может контролировать такие мысли с некоторыми затруднениями          Может контролировать такие мысли с большими затруднениями          Не в состоянии контролировать такие мысли          Не пытается контролировать такие мысли</p>	-
<p>Сдерживающие факторы          Есть ли что-то или кто-то (например, семья, религия, страх перед болью / смертью), что удержало Вас от стремления к смерти или от попыток осуществления мыслей о самоубийстве?          Сдерживающие факторы определенно удержали Вас от попытки самоубийства          Вероятно, сдерживающие факторы удержали Вас          Вы не уверены, что сдерживающие факторы не удержали Вас          Скорее всего, сдерживающие факторы не удержали Вас          Сдерживающие факторы определенно не удержали Вас          Данный пункт не применим</p>	-
<p>Основания суицидальных идей          Какие основания были у Вас для того, чтобы думать о желании умереть или самоубийстве? Вы хотели умереть для того, чтобы прекратить боль или перестать испытывать то, что Вы испытывали (иными словами, Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы испытывали), или же Вашей целью было привлечение внимания, месть или получение отклика других людей? Или и то, и другое?          Исключительно для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей          Большею частью для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей          В равной степени для того, чтобы привлечь внимание, отомстить или добиться отклика других людей и для того, чтобы прекратить / остановить боль          Большею частью для того, чтобы прекратить / остановить боль (Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы испытывали)          Исключительно для того, чтобы прекратить или остановить боль (Вы не могли продолжать жить, испытывая эту боль или то, что Вы чувствовали)          Данный пункт не применим</p>	-

<p><b>СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ</b>          (Отметьте все, что имело место, при условии, что речь идет о разных случаях;          Вы должны спросить обо всех типах попытки суицида)</p>	<p>Вся жизнь</p>
<p>Истинная попытка самоубийства:          Акт, потенциально направленный против самого себя, совершенный, по</p>	<p>Да    Нет  <input type="checkbox"/>    <input type="checkbox"/></p>

<p>крайней мере, с некоторым желанием умереть в результате данного акта. Осуществленные действия отчасти замыслились как способ убить себя. Намерение убить себя необязательно должно быть стопроцентным. Акт может считаться истинной попыткой самоубийства, если с данным актом ассоциируется хоть какое-нибудь намерение / желание умереть. Реальное нанесение себе повреждений или увечий необязательно, достаточно потенциальной возможности нанесения себе повреждений или увечий. Если человек нажимает на курок, держа пистолет во рту, но пистолет слома, и поэтому человек не наносит себе повреждений, то это считается попыткой самоубийства.</p> <p>Установление преднамеренности: Даже если человек отрицает свое намерение / желание умереть, преднамеренность его действий может быть клинически установлена на основании его поведения или на основании обстоятельств. Например, случаи, когда речь идет о смертельно опасном действии, которое определено не является несчастным случаем, и, следовательно, самоубийство является единственным возможным объяснением подобного действия (например, выстрел в голову, прыжок из окна с высокого этажа). Также можно сделать вывод о преднамеренности попытки самоубийства, если человек отрицает свое намерение умереть, однако считал, что его действия могут привести к смерти.</p> <p>Предпринимали ли Вы попытку самоубийства?  Предпринимали ли Вы какие-либо действия с целью нанести себе вред?  Предпринимали ли Вы какие-либо опасные действия, которые могли привести к Вашей смерти?  Что Вы предпринимали?  Совершали ли Вы _____ в качестве способа покончить с собой?  Хотелось ли Вам умереть (хотя бы немного), когда Вы _____?  Пытались ли Вы покончить с собой, когда Вы _____?  Или полагали ли Вы, что можете умереть от _____?</p> <p>Или Вы сделали это по совершенно другим причинам / безо ВСЯКОГО намерения убить себя (например, с целью снять напряжение, почувствовать себя лучше, вызвать сострадание или потому, что хотели, чтобы что-нибудь случилось)? (Самоповреждающее поведение, без намерения совершить самоубийство)</p> <p>Если да, опишите:</p> <p>Отмечалось ли у пациента несуйцидальное самоповреждающее поведение?</p>	<p>Общее количество попыток  —</p> <p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>
<p>Прерванная попытка самоубийства:  Когда человека прерывают и ему не удается (по причине обстоятельств) начать действие, потенциально направленное против самого себя (иначе произошла бы истинная попытка самоубийства).</p> <p>Передозировка: Человек держит в руке таблетки, но ему не дают их проглотить. Как только человек проглатывает таблетки, попытка самоубийства считается скорее истинной, а не прерванной. Выстрел: Человек направил на себя пистолет, но кто-то забирает у него оружие или кто-то / что-то помешало ему нажать на курок. Как только человек спустил курок, даже если происходит осечка, попытка самоубийства считается истинной. Прыжок: Человек готов прыгнуть, но его хватают и стаскивают с края. Повешение: Человек завязал петлю вокруг шеи, но еще не повесился – его остановили.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество прерванных</p>

<p>Случалось ли, что когда Вы начинали совершать какие –либо действия с целью покончить с собой, кто-то или что-то останавливал(о) Вас прежде, чем Вы фактически совершали что-либо?</p> <p>Если да, опишите:</p>	<p>попыток –</p>
<p>Остановленная попытка самоубийства: Когда человек начинает предпринимать шаги с целью осуществить попытку самоубийства, но останавливает себя раньше, чем фактически начинает совершать самодеструктивные действия. Примеры остановленных попыток самоубийства схожи с примерами прерванных попыток самоубийства, за исключением того, что человек останавливает себя сам, а не что-то другое останавливает его / ее.</p> <p>Случалось ли, что когда Вы начинали совершать какие-либо действия с целью покончить с собой, Вы останавливали себя прежде, чем Вы фактически совершали что-либо?</p> <p>Если да, опишите:</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p> <p>Общее количество остановленных попыток</p>

<p><b>СУИЦИДАЛЬНОЕ ПОВЕДЕНИЕ</b> (Отметьте все, что имело место, при условии, что речь идет о разных случаях; Вы должны спросить обо всех типах попытки суицида)</p>		<p>Вся жизнь</p>
<p>Подготовительные действия или поведение: Действия, служащие приготовлением к предстоящей попытке самоубийства. К таким действиям можно отнести все, что выходит за рамки вербализации или мыслей, как то: приобретение средств для реализации конкретного способа самоубийства (например, покупка таблеток, оружия) или приготовления к собственной смерти в результате суицида (например, раздача своих вещей, написание предсмертной записки).</p> <p>Предпринимали ли Вы какие либо шаги с целью осуществить попытку самоубийства или подготовиться к самоубийству (например, приобретали таблетки, оружие, раздавали ценные вещи или писали предсмертную записку)?</p> <p>Если да, опишите:</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>	
<p>Суицидальное поведение: Суицидальное поведение было выявлено во время периода наблюдения.</p>	<p>Да <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/></p>	

<p>Отвечать только для истинных попыток самоубийства</p>	<p>Дата самой недавней попытки:</p>	<p>Дата наиболее тяжелой /опасной попытки:</p>	<p>Дата самой первой попытки:</p>
<p>Реальная опасность /ущерб здоровью: 0. Физических повреждений нет, или они весьма незначительны (например, неглубокие царапины). Незначительные физические повреждения (например, вялая речь, ожоги первой степени, легкое кровотечение,</p>	<p>Ввести код</p>	<p>Ввести код</p>	<p>Ввести код</p>

<p>растяжения).</p> <p>Физические повреждения умеренной тяжести; требуется медицинская помощь (например, пациент в сознании, но сонлив, отчасти реагирует на внешние раздражители, ожоги второй степени, кровотечение из крупного сосуда).</p> <p>Физические повреждения средней тяжести; требуется госпитализация и, вероятно, интенсивная терапия (например, коматозное состояние с сохранением рефлексов, ожоги третьей степени, покрывающие менее 20% кожи, сильная, однако не смертельная потеря крови, серьезные переломы).</p> <p>Тяжелые физические повреждения; требуется госпитализация и интенсивная терапия (например, коматозное состояние без сохранения рефлексов, ожоги третьей степени, покрывающие более 20% кожи, сильная потеря крови с нестабильными признаками жизни, серьезные повреждения жизненно важных органов).</p> <p>Смерть.</p>	—	—	—
<p>Потенциальная опасность: Отвечать, только если реальная опасность=0</p> <p>Вероятная опасность истинной попытки самоубийства при отсутствии ущерба здоровью (в представленных ниже примерах, хотя определенные действия и не привели к реальным физическим повреждениям, они потенциально могли привести к фатальному исходу: человек сунул пистолет в рот и нажал на курок, но произошла осечка, и поэтому не было нанесено физических повреждений; человек лег на рельсы, по которым к нему приближался поезд, но его оттащили, и поезд его не переехал).</p> <p>0 = Поведение, которое вряд ли приведет к травмам  1 = Поведение, которое, вероятно, приведет к травмам, но вряд ли повлечет за собой смерть  2 = Поведение, которое, вероятно, приведет к смерти, несмотря на возможность оказания медицинской помощи</p>	Ввести код  —	Ввести код  —	Ввести код  —

Сумма баллов:

*Ключ (интерпретация):* Оценка в тяжести суицидальных идей в «3» балла и выше свидетельствует о серьезном риске суицида. Оценка в «5» баллов, а также любые выявленные суицидальные действия означают наличие крайне высокого риска и абсолютной необходимости urgentных терапевтических мероприятий и госпитализации. Раздел «интенсивность суицидальных идей» позволяет более точно оценить тяжесть состояния, а также спрогнозировать его динамику.