

Наименование организации	МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КУРСКОЙ ОБЛАСТИ Областное бюджетное учреждение здравоохранения «Курская клиническая психиатрическая больница имени святого великомученика и целителя Пантелеймона» (ОБУЗ «ККПБ»)		
Название СОП	Тактика ведения больных с диагнозом ДЕПРЕССИВНЫЙ ЭПИЗОД, РЕКУРРЕНТНОЕ ДЕПРЕССИВНОЕ РАССТРОЙСТВО		
СОП утвержден			
Разработчики	Должность	ФИО	Подпись
Согласован			
Следующий пересмотр	Версия		
Нормативная документация			
Федеральный закон от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».			
«Депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство: клиническая рекомендация» (разработано Российским обществом психиатров, одобрено Научно-практическим Советом Минздрава РФ, уникальный идентификатор (ID): 301).			

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ

<p>Всем пациентам в качестве первичной диагностики рекомендуется проведение мероприятий по выявлению симптомов депрессии в психическом статусе пациента. (5C)</p>			
<i>Комментарий</i>	<p>Для оценки тяжести депрессивного расстройства и терапевтической динамики состояния целесообразно использование рейтинговых шкал: шкалы Гамильтона для оценки депрессии и шкалы Монтомери-Асберг для оценки депрессии.</p>		
<p>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. (5C)</p>			
<i>Комментарий</i>	<p>Ретроспективное выявление гипомании является сложной практической задачей, и в настоящее время не существует эффективного объективизированного инструмента, позволяющего ее решить. Для выявления возможных гипоманий в анамнезе целесообразно проведение скрининга на наличие гипоманий в анамнезе с использованием валидизированной русскоязычной версии шкалы NCL-32.</p>		
<p>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, а также об употреблении психоактивных веществ или лекарственных препаратов, которые могут вызвать симптомы депрессии, непосредственно перед началом депрессивного эпизода. (5C)</p>			
Критерии диагностики депрессивного эпизода и рекуррентного депрессивного расстройства			
Депрессивный эпизод	Общие диагностические указания	А. Наиболее типичные симптомы:	Сниженное настроение.
			Утрата интересов и удовольствия.
			Повышенная утомляемость и сниженная активность.
		В. Другие общие симптомы:	Снижение способности концентрации внимания.
			Сниженные самооценка и чувство уверенности в себе.
			Идеи вины и самоуничижения.
			Мрачное и пессимистическое видение будущего.
			Идеи или действия, направленные на самоповреждение или суицид.
			Нарушенный сон.
			Сниженный аппетит.
	С. Состояние пониженного настроения мало подвержено изменениям в течение депрессивного эпизода, однако настроение может претерпевать суточные колебания (более снижено в утренние часы).		
	D. 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).		
	E. В анамнезе не выявлено маниакальных/гипоманиакальных симптомов, отвечающих критериям маниакального эпизода.		
	F. 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:	Снижение интересов или удовольствия от деятельности, обычно приятной для больного.	
		Отсутствие обычной реакции на события или деятельность.	
		Пробуждение утром за два или более часа до обычного времени.	
		Депрессия тяжелее по утрам.	
		Объективные свидетельства заметной психомоторной заторможенности или ажитации (отмеченные или описанные другими лицами).	
		Заметное снижение аппетита.	
		Снижение веса (пять или более процентов от веса тела в прошлом месяце).	
Заметное снижение либидо.			
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).	
Критерии диагностики разной степени тяжести депрессивного эпизода			
Легкая		2 или 3 основных симптома.	2 и более дополнительных симптома.
Средняя		2 или 3 основных симптома.	3 и более дополнительных симптома.
Тяжелая	Без психотический симптоматики	3 основных симптома.	4 и более дополнительных симптома.
	С психотической симптоматикой	3 основных симптома, бред, галлюцинации, депрессивный ступор.	4 и более дополнительных симптома.

ЛАБОРАТОРНЫЕ, ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ И ИНЫЕ МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ

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 ПАВ или лекарственных препаратов, которые могут вызывать депрессивные симптомы. (5C)	
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:	
<i>Лабораторные методы исследования</i>	Общий (клинический) анализ крови.
	Исследование уровня креатинина в крови и в моче, общий (клинический) анализ мочи (для оценки функции почек).
	Исследование уровня общего билирубина в крови, определение активности АЛТ и АСТ в крови (для оценки функции печени).
	Исследование уровня глюкозы крови (для оценки метаболического синдрома). (5C)
	Анализ крови по оценке нарушений липидного биохимического обмена (для оценки метаболического синдрома). (4C)
	Исследование уровня тиреотропного гормона (ТТГ) в крови, уровня свободного трийодтиронина (СТ3) в крови, уровня свободного тироксина (СТ4) сыворотки крови (для оценки функции щитовидной железы). (4C)
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, к которым относятся: (3B)	
<i>Инструментальные методы исследования</i>	Электрокардиография (ЭКГ).
	Электроэнцефалография (ЭЭГ).
	Реоэнцефалография (РЭГ).
	Ультразвуковая доплерография.
	Магниторезонансная томография (МРТ) головного мозга (предпочтительно) или компьютерная томография (КТ) головного мозга (предпочтительно первичным пациентам).
Иные диагностические исследования	
Всем пациентам рекомендуется в обязательном порядке направленное клиничко-anamnestическое обследование с целью выявления факторов риска суицида. (2B)	
<i>Комментарий</i>	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 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 серьезности суицидальных намерений.
Пациентам с сопутствующими расстройствами личности и/или дифференциально-диагностическими трудностями рекомендована консультация медицинского психолога и проведение патопсихологического-экспериментального психологического исследования. (5C)	
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. (4C)	

КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА НА 1 ЭТАПЕ

Для пациентов, удовлетворяющих современным диагностическим критериям ДЭ и РДР, рекомендуется применение тимоаналептической фармакотерапии: назначение АД в эффективных дозах. (1A)	
<i>Комментарий</i>	<p>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. 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. Большинство рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) лекарственных средств с антидепрессивным эффектом использовали 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). В отношении АД второго поколения сравнительный мета-анализ показал, что миртазапин, эсциталопрам, венлафаксин и сертралин были несколько более эффективны, чем дулоксетин, флуоксетин, флувоксамин и пароксетин. 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.</p>
Купирующая терапия ДЭ легкой степени	
Пациентам с легким ДЭ рекомендовано назначение АД в пероральной форме: СИОЗС и других антидепрессантов новых поколений (агомелатин, вортиоксетин). (1A)	

<i>Комментарий</i>	В некоторых случаях при легком ДЭ пациентам, не желающим принимать традиционные антидепрессанты, может быть рекомендован прием растительных препаратов.
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. (1А)	
<i>Комментарий</i>	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.
Купирующая терапия ДЭ средней степени	
Пациентам с умеренным ДЭ рекомендуется назначение АД в пероральной форме: СИОЗС, СИОЗСН, миртазапина, агомелатина и вортиоксетина. (1А)	
<i>Комментарий</i>	ТЦА при купирующей терапии ДЭ средней степени обычно рассматривают как препараты второго выбора в связи с менее благоприятным профилем переносимости, как отмечалось выше. 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.
Купирующая терапия ДЭ тяжелой степени	
Пациентам с тяжелым ДЭ без психотических симптомов рекомендовано назначение АД с широким спектром нейрохимического механизма действия: СИОЗСН, миртазапин, ТЦА, обладающих несколько большей эффективностью при лечении депрессий тяжелой степени по сравнению с СИОЗС. (1А)	
<i>Комментарий</i>	Предпочтение в силу лучшей переносимости следует отдать СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) либо миртазапину, а потом ТЦА (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин). СИОЗС и гетероциклические препараты первого поколения (пирлиндол, пипофезин, 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 тяжелой депрессии, как правило, неэффективна.
Лечение пациентов с ДЭ с высоким суицидальным риском рекомендовано проводить в условиях стационара с рассмотрением возможности быстрого проведения ЭСТ. (1А)	
<i>Комментарий</i>	По сравнению с СИОЗС более тяжелые последствия в случае передозировки АД при приеме их с суицидальной целью наблюдаются при приеме ТЦА, венлафаксина и миртазапина.
Купирующая терапия ДЭ тяжелой степени с психотическими симптомами	
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. (1А)	
<i>Комментарий</i>	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.
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.	
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. Большинство исследований, изучавших эффективность АВП 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 бензодиазепа при	

лечении депрессии со смешанными чертами. Однако АПП имеют много тяжелых побочных эффектов, а производные бензодиазепаина – риск развития зависимости.	
Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами рекомендовано регулярное наблюдение с целью контроля над выраженностью гипоманиакальных симптомов и суицидальных тенденций. (5C)	
Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, не получающим терапию, рекомендовано назначение АВП луразидон в дозе 20–60 мг/сут (2A) или зипрасидон в дозе 40–160 мг/сут. (2B)	
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. (4C)	
Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, получающим монотерапию АД, у которых наблюдается усиление выраженности гипоманиакальных симптомов, рекомендована отмена АД. (5C)	
<i>Комментарий</i>	ТЦА и СИОЗСН имеют наиболее высокий риск инверсии фазы, менее высокий риск имеют селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС).
Всем пациентам с ДЭ со смешанными чертами, получающим монотерапию АД без достаточного эффекта, показана их полная отмена с целью снижения риска усиления симптомов смешанности. (4C)	
<i>Комментарий</i>	После отмены антидепрессантов целесообразно назначение АВП луразидона зипрасидона, обладающих высокой эффективностью при терапии ДЭ со смешанными чертами.

КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА НА 2 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 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%).	
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 (1A) или частично перейти на парентеральный путь введения (при применении ТЦА). (3A)	
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. (1A)	
<i>Комментарий</i>	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. 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 (пирлиндол), 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 или зипрасидоном, для купирования симптоматики и достижения ремиссии рекомендовано назначение неиспользованного препарата первой линии или назначение оланзапина в дозе 5-20 мг/сут или карипразина в дозе 1,5-3 мг/сут. (2B)	
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, вальпроевая кислота, ламотриджин) или комбинированную терапию АВП с нормотимической терапией. (2B)	

КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА НА 3 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, миртазапин, миансерин и др.). **(1A)**

Комментарий

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.

Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АВП, т.е. присоединение к терапии АД кветиапина, арипипразола, оланзапина (в сочетании с флуоксетином) и рисперидона. **(1B)**

Комментарий

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. 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 50 мг/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. 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 0,5 мг/сут, а диапазон доз составляет 0,25-3 мг/сут. Следует учитывать возможность развития гиперпролактинемии и экстрапирамидных расстройств.

Всем пациентам с резистентностью к антидепрессивной монотерапии рекомендована аугментация эффекта АД лития солями в дозе ≥ 800 мг (или в дозе, достаточной для достижения концентрации лития в сыворотке $\geq 0,5$ ммоль/л). **(1B)**

Комментарий

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 или «скрытой биполярности». 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 («ньюкаслский» или «серотониновый» коктейль) может привести к серотониновому неврологическому синдрому. 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 (2B) или флупентиксола. (4C)
	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 (1A) или карбамазепином в дозе 400-800мг/сут. (2B)
	Пациентам с ДЭ со смешанными чертами, ранее не получавших АД, у которых оказалась неэффективной монотерапия АВП, нормотимической терапией или комбинацией АВП и нормотимической терапии для купирования симптоматики и достижения ремиссии, показана комбинированная терапия АВП с АД, или оланзапина с флуоксетином, или нормотимической терапии с АД. (5C)
<i>Комментарий</i>	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.

КУПИРУЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ДЕПРЕССИВНОГО ЭПИЗОДА 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). (2B)
<i>Комментарий</i>	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 (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. 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. ЭСТ характеризуется хорошей безопасностью и переносимостью (нежелательные явления возникают в 0,4% случаев и не имеет абсолютных противопоказаний, кроме повышенного внутричерепного давления). 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.
	Всем пациентам с терапевтической резистентностью, у которых терапия первого, второго и третьего этапов оказалась неэффективной, рекомендована одномоментная отмена психофармакотерапии. (5C)
<i>Комментарий</i>	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 антихолинергических 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.
	Помимо ЭСТ и одномоментной отмены, можно попытаться использовать и другие, не применявшиеся ранее методы аугментации или комбинированной терапии 3 этапа, особенно с рангом рекомендации А1-В2, 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 буспироном (частичный агонист рецепторов 5-HT _{1A}). (2В)
	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. (1А)
<i>Комментарий</i>	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 и лучше корригирует когнитивные нарушения. 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.
	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. (4С)
<i>Комментарий</i>	При сопоставимой эффективности МКТ 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 электронейростимуляция головного мозга (транскраниальная прямая электростимуляция мозга, ТПЭСМ). (2В)
<i>Комментарий</i>	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.

ДРУГИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ

	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. (2А)
	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. (3В)

<p>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). (1A)</p>	
<p><i>Комментарий</i></p>	<p>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.</p>
<p>Пациентам с сезонным аффективным расстройством на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется воздействие излучением видимого диапазона (светотерапия). (1B)</p>	
<p>Всем пациентам на любом этапе лечения в качестве дополнительного воздействия рекомендуется депривация сна (2B), выполнение физических упражнений (1B), проведение рефлексотерапии (акупунктуры, электроакупунктуры) (1C), назначение диетического питания при заболеваниях психической сферы (разгрузочно-диетическая терапия, РДТ) (5C), внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) (5C), ультрафиолетовое облучение крови (5C), гипоксिवоздействие (нормобарическая гипоксия). (5C)</p>	

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ПРОФИЛАКТИКА

<p>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. (1A)</p>	
<p><i>Комментарий</i></p>	<p>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%.</p>
<p>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. (2A)</p>	
<p><i>Комментарий</i></p>	<p>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, в настоящее время более изученными и признанными для профилактики РДР препаратами являются АД. Карбамазепин рекомендуется использовать при непереносимости АД и солей лития. Также карбамазепин может быть использован для интенсификации профилактической терапии при неэффективности монотерапии АД.</p>
<p>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. (2B)</p>	
<p><i>Комментарий</i></p>	<p>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 и СИОЗС с коротким периодом полувыведения (например, пароксетин), и менее характерны для флуоксетина. Резкая отмена ТЦА может вызвать холинергический феномен «отдачи» (гриппоподобное состояние, миалгия, схватывающие боли в животе).</p>

ТЕРАПИЯ В ОСОБЫХ КЛИНИЧЕСКИХ СЛУЧАЯХ

<p>Рекомендовано назначение АД беременным по строгим клиническим показаниям: при выраженных аффективных проявлениях с тревогой, агитацией, расстройствами сна и аппетита, усугубляющих</p>
--

соматическое состояние беременных и рожениц, при суицидальных мыслях и тенденциях, а также высокой вероятности рецидива депрессии. **(2B)**

Комментарий

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.