

# Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства

С.Н. Мосолов, Е.Г. Костюкова, М.Я. Ладыженский

ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии Минздрава РФ им. В.П. Сербского»

## РЕЗЮМЕ

В настоящей публикации дано описание алгоритма биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства. Алгоритм представлен в виде схемы пошагового выбора терапевтических вмешательств, эффективность и уровень рекомендации которых оценивались в соответствии с принципами доказательной медицины. При составлении алгоритма использовались последние данные (на конец 2015 г.) отечественной и зарубежной литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и современные клинические рекомендации международных экспертных групп. Алгоритм снабжен текстовыми пояснениями и пошаговыми комментариями. Приведен список используемых источников и рекомендуемой литературы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** рекуррентное депрессивное расстройство, большая депрессия, острый депрессивный эпизод, алгоритм терапии, фармакотерапия.

**КОНТАКТ:** profmosolov@yandex.ru

## Сокращения и условные обозначения

АД – антидепрессанты  
АВП – антипсихотики второго поколения  
АПП – антипсихотики первого поколения  
БАР II – биполярное аффективное расстройство второго типа  
ВЛОК – внутривенное лазерное облучение крови  
ГМСМ – глубокая магнитная стимуляция мозга  
ГСМ – глубокая стимуляция мозга  
ИМАО – ингибиторы моноаминоксидазы  
КПТ – когнитивно-поведенческая терапия  
МКТ – магнито-конвульсивная терапия  
ПАВ – психоактивные вещества  
РДР – рекуррентное депрессивное расстройство  
РДТ – ра0згрузочно-диетическая терапия  
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования  
СБН – стимуляция блуждающего нерва  
СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина  
СИОЗСН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина  
ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция  
ТПЭСМ – транскраниальная прямая электростимуляция мозга  
ТРЦА – тетрациклические антидепрессанты  
ТЦА – трициклические антидепрессанты  
ЭСТ – электросудорожная терапия

## Введение

Настоящий пошаговый терапевтический алгоритм предназначен прежде всего для врачей-психиатров, занимающихся курированием больных рекуррентным депрессивным расстройством (РДР или униполярной депрессией). Речь идет в первую очередь о биологической терапии, применяющейся у больных среднего возраста с диагнозом депрессивного эпизода умеренной и тяжелой выраженности (антидепрессанты и другая психофармакотерапия,

аугментирующая и адъювантная терапия, электросудорожная терапия (ЭСТ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), светотерапия и другие инновационные нелекарственные методы биологической терапии). Показано, что алгоритмы являются эффективными методами оптимизации оказания психиатрической помощи в целях предотвращения развития резистентных к терапии депрессий [1, 2, 3] и снижения затрат на лечение [4]. При составлении настоящего алгоритма использовались данные литературы (систематические обзоры, мета-анализы) и следующие клинические рекомендации международных экспертных групп: The Texas Medication Algorithm Project – TMAP [5], American Psychiatric Association practice guideline for the treatment of patients with Major Depressive Disorder [6, 7], The Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression – STAR\*D [8, 9], The German algorithm project – GAP [1, 3], Antidepressant medications and other treatment of depressive disorders: a CINP task based on review of evidence [10], S3-Leitlinie/Nationale Versorgungs Leitlinie Unipolare Depression-Langfassung [11], World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders [12, 13], Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults [14, 15], The treatment and management of depression in adults. British guidelines for excellence practice [16, 17], Clinical practice recommendations for depression [18], Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders [19] и др.

Каждый вариант терапии оценивался на основании убедительности или уровня доказательности ее эффективности, а также по степени рекомендации с учетом соотношения риск/польза (эффективность/безопасность), т. е. с учетом не только доказанной эффективности, но также частоты и тяжести побочных эффектов, возможных лекарственных взаимодействий и в соответствии с общей практической целесообразностью.

### **Уровни (категории) убедительности доказательств эффективности метода терапевтического вмешательства:**

А. Доказательства получены на основе хорошо спланированных рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с воспроизводимыми результатами. Получено подтверждение в мета-анализах.

В. Доказательства получены на основе ограниченного числа РКИ с неоднородными результатами и (или) несовершенством методологии и (или) недостаточным количеством пациентов.

С. Доказательства получены преимущественно на основе открытых нерандомизированных исследований или на основе РКИ с противоречивыми результатами. Опубликованы сведения об успешном клиническом применении.

Д. Достоверных доказательств эффективности в настоящее время не получено или получены противоречивые (неоднозначные) результаты. Рекомендации к применению основаны на консенсусном мнении экспертов.

### **Уровень рекомендации по соотношению риск/польза:**

- доказательства уровня А и хорошее соотношение риск/польза;
- доказательства уровня А и умеренное соотношение риск/польза;
- доказательства уровня В;
- доказательства уровня С или D.

## **Общие замечания**

РДР является хроническим дезадаптирующим расстройством аффективной сферы, или заболеванием, характеризующимся рекуррентными эпизодами сниженного настроения, которые часто сопровождаются соответствующими изменениями поведения, восприятия и когнитивными нарушениями (мышления, памяти и внимания). 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 [20]. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2030 г. РДР выйдет на первое место по этим показателям [21]. Высокая распространенность РДР (средие ридидивирование (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 но-

вым возможностям в области терапии депрессии. Требующие лечения депрессии наблюдаются примерно у 25 % больных психиатрических стационаров, у 65 % больных амбулаторной психиатрической сети и как минимум у 10 % всех больных непсихиатрических лечебных учреждений.

В лечении РДР важно следовать всем трем основным терапевтическим этапам: 1) купирующая (активная) терапия, 2) продолженная или стабилизирующая терапия и 3) длительная противорецидивная (профилактическая) терапия, однако в настоящем алгоритме рассматривается только первый этап – биологическая терапия острых эпизодов или рецидивов депрессии, а также определяются возможности и последовательность действий в случае развития терапевтической резистентности. Основной целью этого этапа терапии является достижение ремиссии, которая традиционно определяется следующим образом: 1) отсутствие критериальных (основных) симптомов депрессии, суммарная выраженность резидуальных симптомов не должна превышать 7 баллов по шкале Гамильтона для оценки депрессий (17 пунктов) [22] или 10 баллов по шкале Монгомери – Асберг [23]; 2) восстановление психосоциального уровня функционирования. Вместе с тем не следует забывать, что РДР является хроническим заболеванием и в большинстве случаев требует долгосрочного лечения, поэтому даже глубокая редукция депрессивной симптоматики не всегда означает наступление стойкой ремиссии и требует обязательного долечивания резидуальных симптомов.

Для пациентов, удовлетворяющих современным диагностическим критериям депрессивного эпизода (МКБ-10) или так называемой большой депрессии (DSM-IV и DSM-5), следует рассмотреть возможность применения антидепрессивной или тимоаналептической терапии [24, 25, 26]. При этом следует заметить, что 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 РКИ лекарственных средств с антидепрессивным эффектом использовало обобщенные недифференцированные критерии депрессивного эпизода, 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 депрессии или депрессии с преобладанием когнитивных нарушений. Тем не менее некоторые антидепрессанты были лучше по сравнению с остальными изучены при некоторых особых вариантах депрессивного синдрома, и там, где это возможно, мы старались сделать соответствующее примечание, хотя это не являлось основной целью настоящего алгоритма и нуждается в отдельном изложении в более детальных клинических рекомендациях.

Постановка диагноза и первичная оценка депрессивного синдрома, включающая тщательное сомати-

ческое обследование пациента, должна проводиться врачом-психиатром. До начала терапии следует составить индивидуальный план лечения, учитывая состоящий преемственность 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 антидепрессанта. 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.

Не существует доказательных данных о большей эффективности или более быстром начале действия антидепрессантов какого-либо одного класса, хотя при тяжелых, требующих госпитализации депрессиях некоторые ТЦА (амитриптилин и кломипрамин) и венлафаксин оказываются несколько эффективнее, чем СИОЗС [17, 27, 28, 29 и др.]. В отношении антидепрессантов 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 [30]. Антидепрессанты прежде всего различаются по профилю побочных эффектов, потенциалу взаимодействия с другими препаратами и опасности передозировки [31]. Более новые антидепрессанты второго (например, бупропион, пирлиндол, мапротилин, миансерин, тразодон, моклобемид) и третьего (например, СИОЗС, СИОЗСН, миртазапин, агомелатин, вортиоксетин) поколений в целом переносятся лучше, чем ТЦА первого поколения, что способствует уменьшению вероятности самостоятельного отказа пациентов от их приема.

## Общие рекомендации терапии острого депрессивного эпизода в рамках РДР

Лечение *легких депрессивных эпизодов* обычно осуществляется амбулаторно в рамках первичного звена психиатрической помощи. В зависимости от индивидуальных особенностей и/или запросов пациента назначение антидепрессантов достаточно эффективно (преимущественно используются СИОЗС, агомелатин и другие препараты новых поколений),

хотя во многих случаях можно ограничиться применением психотерапевтических, психообразовательных или социально-реабилитационных методов, а также средств растительного происхождения, например, экстракта зверобоя (ВЗ) [32]. Преимущественный выбор в пользу антидепрессантов по сравнению с психотерапией следует осуществлять у больных с наличием развернутых депрессий в анамнезе, с хорошим эффектом антидепрессантов в прошлых эпизодах, наличием субпороговых депрессий в течение последних двух лет, в также при отсутствии эффекта психосоциальных интервенций или при наличии РДР у ближайших родственников [7, 11, 16, 33].

Лечение больных с *умеренным депрессивным эпизодом* 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 депрессивном эпизоде умеренной тяжести монотерапия антидепрессантами является первой линией выбора. Препаратами первого ряда большей частью считаются СИОЗС, далее следуют миртазапин, СИОЗСН и тетрациклики, бупропион и агомелатин (А1). ТЦА обычно рассматривают как препараты второй линии. Что касается ИМАО, то в этом вопросе меньше согласия, но препаратами выбора могут считаться моклобемид и пиразидол, хотя ИМАО чаще применяют при лечении атипичных депрессий и на стадиях резистентности к терапии. На первом этапе используют преимущественно пероральные формы лекарственных препаратов. Психотерапию по возможности проводят в сочетании с фармакотерапией.

Тимоаналептический эффект в среднем развивается через 3–4 недели лечения, однако в некоторых случаях, особенно при применении СИОЗС, улучшение развивается более постепенно и для достижения полноценного эффекта приходится ждать 4–6 или даже 8 недель. Вместе с тем 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. Поэтому отсутствие всякого улучшения в течение 3–4 недель является первым временным порогом для попытки смены терапии [28, 34].

Лечение больных с *тяжелым депрессивным эпизодом* проводят в условиях стационара. Для максимально быстрого достижения эффекта необходимо преимущественное использование внутримышечного и/или внутривенно-капельного способа введения антидепрессантов. Психотерапия на первых этапах лечения такой депрессии, как правило, неэффективна. Имеются определенные доказательства несколько большей эффективности кломипрамина, амитриптилина и венлафаксина по сравнению с СИОЗС при тяжелых депрессиях с меланхолическими чертами [35, 36, 37]. Больные с высоким суицидальным риском требуют особо тщательного надзора и специальной психологической коррекции, следует иметь в виду вероятность передозировки антиде-

прессанта вследствие приема большого количества препарата с суицидальной целью (по сравнению с СИОЗС более тяжелые последствия в этом случае наблюдаются при приеме ТЦА венлафаксина и мirtазапина). При сохраняющихся суицидальных намерениях необходимо рассматривать возможность быстрого проведения ЭСТ.

Лечение **тяжелого депрессивного эпизода с психотическими симптомами** (бредовая депрессия) проводят в условиях стационара. Терапевтическая тактика направлена на быстрейшее достижение «обрыва» психоза. Такие больные заметно лучше реагируют на комбинированную терапию антидепрессантом с антипсихотиком, чем на терапию с использованием препаратов лишь одной из упомянутых групп [38, 39, 40 и др.], поэтому с первых дней назначают преимущественно мощные антидепрессанты в сочетании с АВП (ВЗ). Если прием препарата *per os* затруднен в связи с психическим состоянием больного, то возможно внутримышечное введение зипрасидона или оланзапина, или АПП. В случае хорошей переносимости дозы препаратов быстро доводят до максимальных.

Минимум в 30–50 % случаев депрессивных эпизодов у пациентов не достигается достаточная эффективность любого из выбранных антидепрессантов при адекватно проведенной терапии первой линии. В такой ситуации необходимо еще раз проверить, правильно ли был поставлен диагноз, достаточны ли доза назначенного препарата и степень комплаентности пациента. С целью выявления фармакокинетических причин недостаточной эффективности (псевдорезистентность) целесообразно определение концентрации препарата в крови и проведение генотипирования для выявления лиц с замедленным или ускоренным метаболизмом определенных антидепрессантов. Это особенно важно при проведении сочетанной терапии препаратами, метаболизируемыми теми же изоферментами цитохрома P450.

Далее возможны следующие варианты стратегий: 1) с целью преодоления возможных явлений псевдорезистентности повышение дозы назначенного антидепрессанта до максимальной (в основном имеет смысл при применении ТЦА и венлафаксина) или переход к парентеральному введению ТЦА; 2) переключение на антидепрессант другого фармакологического класса (например, с СИОЗС на ТЦА или СИОЗН); 3) переключение на другой антидепрессант в рамках того же фармакологического класса (например, с одного СИОЗС на другой); 4) сочетание двух антидепрессантов с разным механизмом действия (например, препарат СИОЗС или антидепрессант двойного действия с мirtазапином); 5) аугментация (потенцирование) действия антидепрессанта другими агентами (например, литием, тиреоидным гормоном или атипичным антипсихотиком – кветиапином или арипипразолом) с целью повышения антидепрессивной эффективности; 6) сочетание антидепрессанта с психотерапевтической интервенцией; 7) одномоментная отмена; 8) сочетание антидепрессанта с нелекарственной биологической терапией (например, депривация сна, светотерапия, ЭСТ, ТМС, плазмаферез и др.). ЭСТ следует рассматривать как стратегию первого выбора только в особых

ситуациях, требующих быстрого облегчения тяжелой депрессии (например, при тяжелой психотической депрессии, тяжелой депрессии с психомоторной заторможенностью, стойкой резистентности к фармакотерапии, отказе от приема пищи, высоким риске суицида), у пациентов, которые ранее положительно отвечали на ЭСТ, и у беременных женщин, особенно в первый триместр беременности.

Доказательства обоснования приведенных стратегий весьма ограничены, поскольку РКИ на больших выборках больных не проводилось. В настоящее время нет четкого консенсуса о предпочтительности какой-либо стратегии при лечении пациентов, не отвечающих на терапию. Особенно это касается препаратов второго выбора [41]. При анализе данных проекта STAR\*D было показано, что число пациентов с ремиссиями можно увеличить с 27 %, достигнутых при использовании терапии первого выбора, докумулятивного уровня 67 % – после всех четырех последующих шагов терапевтических вмешательств. Однако вероятность достижения ремиссии после первых двух курсов терапии была выше (20–30 %), чем после двух последних (10–20 %) [42].

## **Алгоритм терапии умеренного или тяжелого депрессивного эпизода в рамках РДР на основе данных доказательной медицины**

Предлагаемый (см. рисунок) терапевтический алгоритм лечения острого эпизода РДР умеренной или тяжелой выраженности без психотических симптомов и без учета синдромальных особенностей депрессии предполагает последовательное применение всех вышеперечисленных стратегий и включает пять этапов.

На **первом этапе** в качестве первого курса терапии некоего «усредненного» депрессивного эпизода можно выбрать любой антидепрессант с доказанной клинической эффективностью. Однако для лечения тяжелой депрессии лучше сразу выбрать препарат с широким спектром нейрхимического механизма действия (СИОЗСН, ТРЦА, ТЦА). При этом предпочтение в силу лучшей переносимости следует отдать СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран) (А1), а потом ТЦА (имипрамин, амитриптилин, кломипрамин) (А2) или другим гетероциклическим препаратам первого поколения (мапротилин, пирлиндол, пипофезин, тразодон и др.) (А2), которые обладают несколько лучшей переносимостью, но меньшей эффективностью. Для лечения умеренно выраженной депрессии предпочтение отдается СИОЗС и другим антидепрессантам нового поколения (агомелатин, бупропион и др.) (А1). При наличии эффекта в течение 3–4 недель терапию продолжают вплоть до достижения ремиссии, а в случае отсутствия динамики или недостаточного эффекта (степень редукции симптоматики от 25 до 50 %) можно переходить ко **второму курсу или этапу** терапии: смене препарата или в случае подозрения на наличие псевдорезистентности попробовать нарастить дозу до максимальной или частично перейти на парентеральный путь введения (в основном это касается ТЦА). Неэффек-



тивный антидепрессант обычно заменяют препаратом с другим механизмом действия. В мета-анализе Parakostas et al. (2008) [41] показано небольшое, но статистически значимое преимущество использования замены препаратом с другим механизмом действия (в качестве препаратов первой линии применялись СИОЗС). Более убедительные доказательства эффективности такой замены по сравнению с переключением на другой препарат из той же группы или одного механизма действия отсутствуют [43]. Тем не менее 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 антидепрессантов [5, 44, 45, 46, 47, 48].

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 (см. рисунок), считается, что больному свойственна относительная резистентность и нужно переходить к *третьему этапу* терапии, т. е. собственно противорезистентным мероприятиям, которые включают в себя:

- а) комбинированную терапию антидепрессантами;
- б) комбинированную терапию антидепрессантами с АВП;
- в) аугментацию литием или триодтиронином;
- г) курс монотерапии ИМАО.

При этом 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.

Рациональные сочетания антидепрессантов используют комплементарные механизмы действия для достижения синергического тимоаналептического эффекта. Комбинированная терапия позволяет не потерять частичный ответ от изначальной монотерапии. К негативным сторонам такой стратегии следует отнести повышенный риск взаимодействий между используемыми препаратами, усиление побочных эффектов и более высокие экономические затраты. Существуют лишь единичные данные РКИ, свидетельствующие в пользу комбинированной стратегии, в том числе сочетания ТЦА и СИОЗС [49, 50]. Наиболее убедительные данные получены в девяти РКИ в отношении комбинации ингибиторов механизма обратного захвата (например, СИОЗС, ТЦА, СИОЗСН и др.) с блокаторами альфа-2-адренергических ауторецепторов (например, мirtазапин, миансерин и др.) (А2) [51, 52]. Преимуществом такой комбинации является седативный эффект, который оказывается полезным при бессоннице и тревоге, недостатком – повышенный риск антигистаминовых побочных эффектов (прибавка веса и избыточная седация) и антихолинергических побочных эффектов (снижение концентрации внимания и спутанность). Следует избегать сочетания ИМАО с СИОЗС и другими серо-

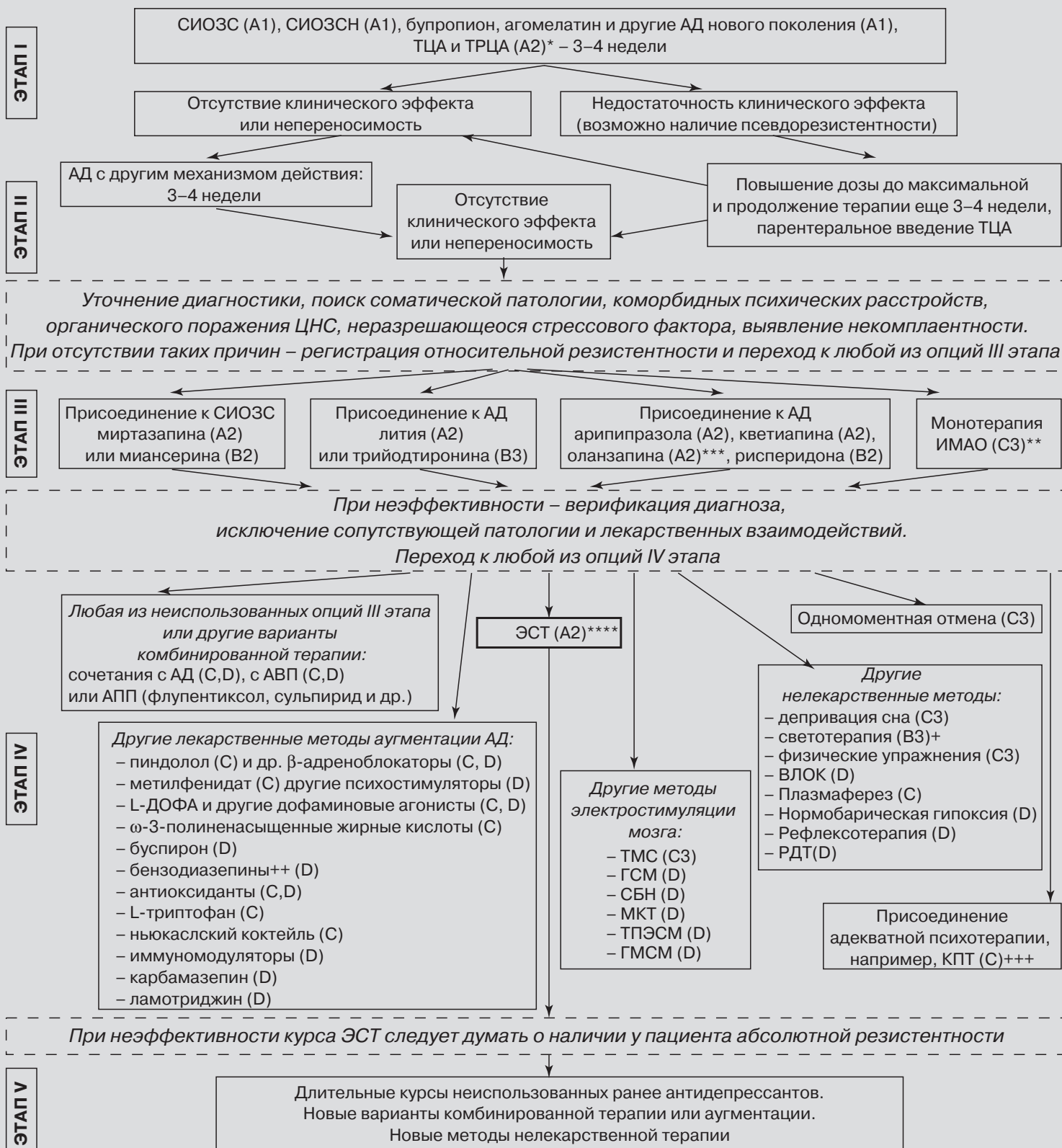
тонинергическими антидепрессантами (например, кломипрамин, венлафаксин и др.) вследствие потенциальной возможности развития серотонинового синдрома [53, 54].

Стратегия комбинированного использования антидепрессантов и антипсихотиков обычно применяется при психотической депрессии. В нескольких РКИ была показана эффективность присоединения кветиапина, арипипразола, оланзапина и рисперидона к СИОЗС при неэффективности первого курса монотерапии СИОЗС [55, 56 и др.]. Наиболее убедительные данные были получены в отношении кветиапина, арипипразола и оланзапина (последнего только в сочетании с флуоксетином) (А2). Вместе с тем 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. Рекомендуемой начальной дозой арипипразола, назначаемого в целях аугментации, является 2–5 мг/сут. Увеличение дозы выше 5 мг/день должно проводиться постепенно под контролем эффективности с интервалом не менее одной недели, с максимальной конечной дозой 15 мг/сут. При этом следует учитывать возможность развития акатизии. Согласно инструкции по применению кветиапина замедленного высвобождения, терапию следует начинать с однократного вечернего приема 50 мг, на 3-й день дозу можно увеличить до 150 мг (однократный вечерний прием) и далее до 300 мг/сут (применение более высоких доз не изучалось). Необходимо учитывать возможность появления седации и набора веса. Имеются также более ранние открытые исследования по усилению тимоаналептического эффекта АД некоторыми АПП (сульпирид, флулентиксол, трифлуоперазин) (D) [44, 57]. Наиболее изученным средством аугментации действия различных АД являются соли лития, включая ТЦА и СИОЗС (А2) [58, 59, 60]. Даже небольшие дозы лития (концентрация в крови 0,4–0,8 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. Комбинировать АД с литием следует осторожно, поскольку повышенные дозировки могут привести к развитию нейротоксических реакций (миоклония, атаксия, возбуждение, спутанность), а при сочетании с L-триптофаном («нюокаслский» или «серотониновый» коктейль) – к серотониновому неврологическому синдрому [53]. Кроме того, нежелательные явления при терапии литием включают кардиотоксичность, нефротоксичность, тиреотоксичность и прибавку веса. По причине узкого терапевтического диапазона требуется регулярный контроль концентрации лития в крови. Считается, что литий может изменять рецепторную чувствительность постсинаптической мембраны и усиливать действие серотонина. Имеются отдельные открытые клинические исследования эффективности присоединения ламотриджина и карбамазепи-

# Алгоритм биологической терапии острого эпизода рекуррентного депрессивного расстройства

Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Ладыженский М.Я.

**Диагноз депрессивного эпизода умеренный или тяжелый без психотических симптомов (единичный либо в рамках рекуррентной депрессии)**



**Примечания:** \* Последовательность перечисления значения не имеет.

\*\* Особенно эффективно при атипичной депрессии.

\*\*\* Доказана эффективность только в сочетании с флуоксетином.

\*\*\*\* Возможно более раннее применение ЭСТ (при наличии острой бредовой симптоматики, моторных нарушений, высокого суицидального риска).

+ Сезонные депрессии.

++ Применяются симптоматически для быстрой коррекции тревоги и нарушений сна или при коморбидных тревожных расстройствах коротким курсом в 2–4 нед.

+++ Может присоединяться на любом этапе терапии.

на (D), однако РКИ не обнаружили преимуществ по сравнению с плацебо. Нельзя исключить, что случаи эффективности были связаны с ошибочной диагностикой РДР и невыявлением у больных БАР II типа [61] или «скрытой биполярности» [62, 63].

Среди других методов лекарственной аугментации эффекта АД при резистентных депрессиях наибольшую доказательность имеет применение *трийодтиронина* (Т3) в дозе 25–50 мг/сут в течение 1 месяца (В3). Эффект обычно наступает в первые дни лечения. Препарат мешает связыванию антидепрессантов с белками крови и повышает их свободную фракцию в крови. В процессе терапии нередко развиваются явления гипертиреозидизма (головные боли, гипергидроз, тахикардия, тремор, аритмия, боли в сердце), возможно повышение артериального давления. Несмотря на наличие нескольких РКИ с положительным результатом, мета-анализ статистически значимого превосходства над плацебо не обнаружил [64]. В нескольких открытых исследованиях был получен положительный эффект при использовании высоких дозировок L-тироксина (Т4) [65]. Результаты исследования STAR\*D, в котором рандомизировано изучалась аугментация с применением Т3 или лития у пациентов с недостаточной эффективностью монотерапии циталопрамом, показали недостоверные различия в эффективности, но при этом отмечалось меньшее число нежелательных эффектов (и прерывания терапии по этой причине) при использовании Т3 [66].

И, наконец, стратегия перевода на *монотерапию необратимыми ИМАО* (С4) широко применялась прежде [44, 67, 68, 69], но не используется в последние годы вследствие возможности развития гипертонического криза и исчезновения этой группы АД из клинической практики. Тем не менее в ряде случаев перевод на селективные обратимые ИМАО (пирлиндол, моклобемид) может дать быстрый положительный эффект, поскольку речь идет о совершенно другом механизме действия и стимулировании выброса в синаптическую щель всех трех моноаминовых нейромедиаторов.

В случае неэффективности указанных мероприятий переходят к *четвертому этапу*, который также состоит из нескольких опций: – курс из 8–12 процедур билатеральной или унилатеральной ЭСТ;

- применение неиспользованных опций III этапа;
- другие специальные методы лекарственной аугментации эффекта антидепрессанта (пиндолл, буспирон, L-триптофан, метилфенидат, L-дофа и другие дофаминовые агонисты, иммуномодуляторы, токоферол, фолиевая кислота);
- другие методы электростимуляции мозга (ТМС, ГСМ, МКТ, СБН и др.);
- другие методы нелекарственной терапии (депривация сна, светотерапия, плазмаферез, нормобарическая гипоксия, лазеротерапия, физические упражнения, рефлексотерапия, РДТ и др.);
- одномоментная отмена с диуретиками или терапией «прикрытия»;
- присоединение адекватной психотерапии (например, КПТ и др.).

Центральной опцией этого этапа и одним из самых мощных методов преодоления терапевтической резистентности при депрессиях безусловно является

проведение *курса электросудорожной терапии* (ЭСТ) в виде монотерапии или на фоне применения АД. Эффективность курса из 8–12 сеансов ЭСТ (2–4 недели, 3 сеанса в неделю через день) хорошо доказана [70, 71, 72], составляет 50–80 % [46, 73, 74, 75, 76] и превышает эффективность всех других стратегий (В2). 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 [77] 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. Однако битемпоральная ЭСТ несколько более эффективна [78]. ЭСТ можно применять на любой стадии лечения резистентной депрессии, в зависимости от клинической картины и от необходимости получения быстрого эффекта [73, 75, 79]. Психотические депрессии с бредовыми переживаниями, выраженными психомоторным возбуждением или заторможенностью, высоким риском суицида, с отказом от приема пищи, противопоказаниями к фармакотерапии (например, 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.

Еще одним мощным средством преодоления терапевтической резистентности с обрывом депрессивной симптоматики является оригинальная отечественная разработка – *одномоментная отмена* [80]. Этап «насыщения» лекарственными препаратами при проведении одномоментной отмены предполагает наращивание доз ТЦА и антихолинергических корректоров (иногда в схему также включается нейролептик) 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, внутривенное вливание физиологического раствора или плазмаферез. У половины больных критическая редукция депрессивной симптоматики наступает на 5–10-й день после отмены [44, 57, 81]. Для коррекции выраженных сомато-вегетативных расстройств в этот период назначаются симптоматические средства и бензодиазепиновые транквилизаторы. К сожалению, метод был разработан и широко апробирован

в 70–80-е годы прошлого века и имеет низкий ранг доказательности (С3).

Помимо ЭСТ и одномоментной отмены можно попытаться использовать и другие не применявшиеся ранее методы аугментации или комбинированной терапии III этапа, особенно с рангом рекомендаций А2 и В2, а также другие лекарственные методы аугментации АД (см. рисунок).

Сочетание СИОЗС с *пиндололом* (антагонист бета-адренорецептора и 5-НТ1А рецепторов) заметно повышает скорость тимоаналептического ответа [82]. В мета-анализе четырех РКИ показано преимущество пиндолола над плацебо на ранних этапах лечения и отсутствие такового после 2-й недели терапии (С) [83]. Побочные эффекты пиндолола включали сонливость, тошноту, брадикардию, ортостатическую гипотензию, потливость и сухость во рту. В исследовании STAR\*D бупропион или *буспирон* (частичный агонист рецепторов 5-НТ1А) добавляли к циталопраму при его недостаточной предшествующей эффективности. В обеих группах показатели ремиссии составляли около 30 % [5]. При вторичном анализе результатов исследования буспирон оказалась статистически достоверно менее эффективен по сравнению с бупропионом. По результатам последнего мета-анализа использование *пиндолола* и *буспирона* (D) для аугментации АД не рекомендуется [84].

В трех РКИ для аугментации АД с положительным эффектом применялись *омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты* в дозе 1 г/сут, а именно эйкозапентаеновая и докозагексаеновая [85, 86, 87]. Помимо хорошей переносимости эссенциальные жирные кислоты отличаются другими преимуществами, в том числе снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний.

*Метилфенидат* — психостимулятор, применяющийся для лечения синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), применяется в дозе 20–30 мг/сут утром и днем в дополнение к основной терапии АД (С). Эффект обычно наступает в первые дни терапии, курс 2–3 недели. Метилфенидат повышает содержание ТЦА в плазме крови. Среди побочных явлений этого препарата возможно повышение артериального давления и усиление психотической (галлюцинаторно-бредовой симптоматики). Ни в одном из двух РКИ не показано глобального преимущества метилфенидата над плацебо [88, 89], однако апатия и утомляемость достоверно в большей степени редуцировались в группе метилфенидата.

Имеются сведения об эффективности применения в качестве аугментирующих средств АД и многих других препаратов *L-триптофана*, *L-дофы* и других *дофаминовых агонистов*, *модафинила*, *резерпина*, *альфа- и бета-адреноблокаторов*, *антиоксидантов*, *иммуномодуляторов*, *альфа-токоферола (витамина E)*, *средств растительного происхождения* и др. [13, 44, 48, 67, 69, 90, 91, 92]. Исследования этих методов аугментации были преимущественно открытыми и проводились без необходимого контроля и рандомизации, поэтому в настоящее время их уровень доказательности является низким (D) (см. рисунок).

В практической деятельности АД часто сочетаются с *бензодиазепиновыми препаратами* (до 30–60 % больных РДР), которые не оказывают тимоаналептического эффекта и обычно присоединяются по симп-

томатическим показаниям для коррекции тревоги и бессонницы. Тем не менее пациенты, принимающие такую комбинированную терапию, чаще давали ответ на 1–4-й недели лечения по сравнению с пациентами на монотерапии антидепрессантами [93]. Пользу от добавления анксиолитиков следует рассматривать взвешенно с учетом рисков развития зависимости, нарушений памяти и поведенческой токсичности. Бензодиазепины не следует назначать пациентам, злоупотреблявшим ранее или злоупотребляющим в настоящее время ПАВ и склонных к формированию зависимости. Следует ограничивать максимальную продолжительность применения бензодиазепинов у депрессивных пациентов 4–6 неделями.

Помимо ЭСТ в последнее время широкое распространение для лечения депрессий получили и другие методы электростимуляции мозга (см. рисунок), наиболее изученным из которых является *транскраниальная магнитная стимуляция* (ТМС). Опубликовано большое число работ, посвященных применению ТМС с различными параметрами стимуляции при депрессии как в качестве монотерапии, так и для усиления эффекта антидепрессантов (например, с СИОЗС [94, 95, 96, 97, 98, 99 и др.]). Высокочастотная импульсная или циклическая стимуляция (гТМС) (5–20 Гц) обычно оказывает умеренный стимулирующий эффект, а низкочастотная (1 Гц) — успокаивающий, противотревожный. Наиболее распространенным вариантом при терапевтически резистентной депрессии является высокочастотная унилатеральная гТМС с наложением на проекцию левой дорсолатеральной префронтальной коры. В сравнении с ЭСТ процедура менее эффективна, но значительно лучше переносится больными [75, 100, 101] и лучше корригирует когнитивные нарушения [102]. 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 [103]. Мета-анализы контролируемых исследований (в сравнении с процедурой псевдо-ТМС) стабильно показывают небольшой положительный эффект 2-недельного курса ТМС [104, 105, 106, 107]. Однако неоднородность терапевтических групп, их небольшие выборки больных и различающийся дизайн исследований на настоящем этапе не позволяют с уверенностью говорить о полностью доказанной эффективности этого метода при терапевтически резистентных депрессиях (С3).

*Стимуляция блуждающего нерва* (СБН) предполагает непрямую стимуляцию мозга через блуждающий нерв. 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. Данные нескольких РКИ [108, 109, 110, 111] и последующего мета-анализа [112] не обнаружили различий в эффективности через 10 недель применения СБН по сравнению с имитацией воздействия, но показали более высокую эффективность через год терапии. Несмотря на отсутствие убедительных доказательств эффективности СБН при терапевтически резистентных депрессиях (D4), в 2005 г. метод был разрешен к применению в США.



К недостаткам метода следует отнести его инвазивный характер и ряд побочных эффектов (охриплость голоса, стимуляция кашлевого рефлекса и др.).

*Глубокая стимуляция мозга (ГСМ)* предполагает стереотаксическое размещение миниатюрных электродов в определенных нейроанатомических областях мозга под контролем нейровизуализации. 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, чечевидное ядро, а также корковая зона Бродмана 25 (BA25). Исследования на небольших группах больных показали, эффективность ГСМ как в остром, так и отдаленном периодах депрессии (D4) [113, 114, 115, 116, 117, др.]. К недостаткам метода относятся инвазивность хирургической процедуры, ограниченная доступность и высокая стоимость методики, а также неопределенность в том, какие параметры стимуляции являются оптимальными.

Имеются немногочисленные данные и об экспериментальном применении при терапевтически резистентных депрессиях и других новых методов электростимуляции мозга (см. рисунок). В частности, *магнито-конвульсивная терапия* (МКТ) является вариантом импульсной гТМС с усилением мощности, необходимым для провокации эпилептиформного припадка. При сопоставимой эффективности МКТ приводит к менее выраженным по сравнению с ЭСТ когнитивным и мнестическим нарушениям (D4) [118, 119]. К другим неинвазивным экспериментальным методикам относятся также транскраниальная прямая электростимуляция мозга – ТПЭСМ (D4) [120, 121] и глубокая магнитная стимуляция мозга (ГМСМ) (D4) [118, 122].

Среди других нелекарственных методов терапии для усиления эффекта АД следует отметить *светотерапию* (B3) (при сезонном аффективном расстройстве, так называемых «зимних» депрессиях) [16, 123, 124, 125], депривацию сна (C3) [124, 126, 127], физические упражнения (C3) [128], рефлексотерапию (D) [129, 130], РДТ (D) [68, 131, 132, 133], внутривенное лазерное облучение крови – ВЛОК (D) [134, 135, 136], облучение крови ультрафиолетом (D) [137], нормобарическую гипоксию (D) [138], плазмаферез (D) [81, 139] и др.

На любом этапе лечения дополнительное воздействие всегда может оказать подключение адекватной *психотерапии* (B3), которая больше фокусируется на текущих проблемах пациента и включает элементы психобразования [130]. Это особенно важно у пациентов с недостаточной комплаентностью [141]. Наиболее изученные и эффективные при депрессии формы психотерапии – это когнитивно-поведенческая терапия, поведенческая и межличностная (интерперсональная) терапия [142]. Несмотря на частое использование психотерапии во время лечения антидепрессантами, свидетельства в поддержку данного подхода неоднозначны [143, 144].

В случае неэффективности всех перечисленных этапов и особенно курса ЭСТ следует думать об абсолютной резистентности и переходить к *пятому этапу*, предусматривающему длительные курсы неиспользованных ранее антидепрессантов, новые варианты

комбинированной терапии, включая сочетание ингибиторов пресинаптического захвата с ИМАО, 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 (B3) [145, 146, 147, 148 и др.].

## Распространенные ошибки

Ошибки диагностики и терапии депрессии ведут к утяжелению течения заболевания, увеличению суицидального риска, формированию резистентных к терапии состояний и, в конечном счете, к инвалидизации пациентов. Поскольку диагноз РДР предполагает наличие в течении заболевания отчетливых периодов отсутствия симптоматики, иными словами – полного здоровья пациента, инвалидизация больного, связанная с врачебными ошибками, может определяться как ятрогения.

Ниже приводятся наиболее частые ошибки, возникающие в процессе диагностики и терапии РДР:

- неправильный диагноз РДР (например, невыявление гипоманиакальных или смешанных аффективных состояний в анамнезе, т. е. диагноз БАР II типа);
- назначение в качестве первого курса терапии при депрессиях с преобладанием тревоги антидепрессантов со стимулирующей активностью и при депрессиях с преобладанием психомоторной заторможенности антидепрессантов с седативными свойствами;
- недостаточная длительность применения антидепрессантов (курс менее 2 недель) и/или использование субоптимальных дозировок;
- недооценка важности долечивания резидуальной депрессивной симптоматики и становления ремиссии;
- позднее выявление и отсутствие адекватной терапии коморбидных психических и соматических расстройств;
- неиспользование ЭСТ при отсутствии эффекта 2–3 курсов адекватной тимоаналептической или аугментирующей терапии и затягивании общей длительности лечения более 3 месяцев;
- преждевременная отмена эффективной терапии врачом или пациентом по причине недостаточной комплаентности;
- отсутствие регулярного контроля за психическим (прежде всего скрининг усиления депрессии и развития суицидальных мыслей) и соматическим (скрининг развития побочных эффектов терапии) состоянием больного;
- отсутствие или неадекватная психотерапия и психообразование;
- применение седативных антипсихотиков для купирования тревоги или нарушений сна;
- монотерапия бензодиазепинами и применение бензодиазепинов более 1 месяца;
- применение нескольких антидепрессантов, усиливающих серотонинергическую активность, например, ингибиторов пресинаптического захвата и/или ИМАО (высокая вероятность развития серотонинового синдрома).

ЛИТЕРАТУРА

REFERENCES

1. Adli M., Rush A.J., Moller H.J., Bauer M. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time // *Pharmacopsychiatry*. – 2003. – Vol. 36, Suppl. 3. – P. 222–229.
2. Mann J.J. The medical management of depression // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353, No 17. – P. 1819–1834.
3. Bauer M., Pfennig A., Linden M. et al. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol 29, No 4. – P. 327–333.
4. Ricken R., Wiethoff K., Reinhold T., Schietch K., Stamm T., Kiermeir J. et al. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII) // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 134, No 1–3. – P. 249–256.
5. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, No 12. – P. 1243–1252.
6. APA. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, Suppl. 4. – P. 1–45.
7. APA. Practice guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. – American Psychiatric Association, 2010.
8. Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H. et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study // *Psychiatr Clin North Am*. – 2003. – Vol. 26, No 2. – P. 457–494.
9. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R., Lavori P.W., Trivedi M.H., Sackeim H.A. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design // *Control Clin.Trials*. – 2004. – Vol. 25, No 1. – P. 119–142.
10. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S., et al. Antidepressant medications and other treatment of depressive disorders: a cinp task based on review of evidence // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 10, No 1. – P. 1–207.
11. DGPPN, BÄK, KBV für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. – Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZG, AWMF, 2009.
12. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorder. Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2002. – No 3. – P. 4–89.
13. Bauer M., Pfennig A., Severus E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14, No 5. – P. 334–385.
14. CANMAT. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 5S–90S.
15. CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults, 2009.
16. NICE. The treatment and management of depression in adults (updated edition). – The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009. – 85 p.
17. 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. – Vol. 14, No 1. – P. 3–20.
18. Malhi G.S., Adams D., Porter R., et al. Clinical practice recommendations for depression // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 439, Suppl. – P. 8–26.
19. 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. – Vol. 49 (12). – P. 1087–1206. – DOI: 10.1177/0004867415617657.
20. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati 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. – Vol. 380, No 9859. – P. 2163–2196.
21. WHO. World Health Organization The global burden of disease: 2004 update.
22. Hamilton M. A rating scale for depression // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
23. Montgomery S.A., Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 134. – P. 382–389.
24. Международная классификация болезней. Классификация психических и поведенческих расстройств. 10-й пересмотр // ВОЗ. – СПб.: АДИС, 1994. – 303 с.
25. Арана Д., Розенбаум Д. Фармакотерапия психических расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
27. Авруцкий Г.Я., Мосолов С.Н., Шаров А.И. Сравнительная эффективность тимоаналептической терапии депрессивных и депрессивно-бредовых состояний при фазнопротекающих психозах // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1991. – № 1. – С. 84–91.
28. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г. Актуальные вопросы фармакотерапии депрессий. В книге: Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2002. – С. 211–231.
29. Мосолов С.Н. Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – 1080 с.
30. 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. – Vol. 373, No 9665. – P. 746–758.
1. Adli M., Rush A.J., Moller H.J., Bauer M. Algorithms for optimizing the treatment of depression: making the right decision at the right time // *Pharmacopsychiatry*. – 2003. – Vol. 36, Suppl. 3. – P. 222–229.
2. Mann J.J. The medical management of depression // *N Engl J Med*. – 2005. – Vol. 353, No 17. – P. 1819–1834.
3. Bauer M., Pfennig A., Linden M. et al. Efficacy of an algorithm-guided treatment compared with treatment as usual: a randomized, controlled study of inpatients with depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2009. – Vol 29, No 4. – P. 327–333.
4. Ricken R., Wiethoff K., Reinhold T., Schietch K., Stamm T., Kiermeir J. et al. Algorithm-guided treatment of depression reduces treatment costs – results from the randomized controlled German Algorithm Project (GAPII) // *J Affect Disord*. – 2011. – Vol. 134, No 1–3. – P. 249–256.
5. Trivedi M.H., Fava M., Wisniewski S.R. et al. Medication augmentation after the failure of SSRIs for depression // *N Engl J Med*. – 2006. – Vol. 354, No 12. – P. 1243–1252.
6. APA. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder (revision). American Psychiatric Association // *Am J Psychiatry*. – 2000. – Vol. 157, Suppl. 4. – P. 1–45.
7. APA. Practice guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. – American Psychiatric Association, 2010.
8. Fava M., Rush A.J., Trivedi M.H. et al. Background and rationale for the sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) study // *Psychiatr Clin North Am*. – 2003. – Vol. 26, No 2. – P. 457–494.
9. Rush A.J., Fava M., Wisniewski S.R., Lavori P.W., Trivedi M.H., Sackeim H.A. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D): rationale and design // *Control Clin.Trials*. – 2004. – Vol. 25, No 1. – P. 119–142.
10. Sartorius N., Baghai T.C., Baldwin D.S., et al. Antidepressant medications and other treatment of depressive disorders: a cinp task based on review of evidence // *The International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 10, No 1. – P. 1–207.
11. DGPPN, BÄK, KBV für die Leitliniengruppe Unipolare Depression. S3-Leitlinie / Nationale VersorgungsLeitlinie Unipolare Depression – Langfassung. – Berlin, Düsseldorf: DGPPN, ÄZG, AWMF, 2009.
12. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorder. Part 1: Acute and Continuation Treatment of Major Depressive Disorder // *The World Journal of Biological Psychiatry: the Official Journal of the World Federation of Societies of Biological Psychiatry*. – 2002. – No 3. – P. 4–89.
13. Bauer M., Pfennig A., Severus E. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders // *World J Biol Psychiatry*. – 2013. – Vol. 14, No 5. – P. 334–385.
14. CANMAT. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 5S–90S.
15. CANMAT. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults, 2009.
16. NICE. The treatment and management of depression in adults (updated edition). – The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists, 2009. – 85 p.
17. 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. – Vol. 14, No 1. – P. 3–20.
18. Malhi G.S., Adams D., Porter R., et al. Clinical practice recommendations for depression // *Acta Psychiatr Scand*. – 2009. – Vol. 439, Suppl. – P. 8–26.
19. 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. – Vol. 49 (12). – P. 1087–1206. – DOI: 10.1177/0004867415617657.
20. Vos T., Flaxman A.D., Naghavi M., Lozano R., Michaud C., Ezzati 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. – Vol. 380, No 9859. – P. 2163–2196.
21. WHO. World Health Organization The global burden of disease: 2004 update.
22. Hamilton M. A rating scale for depression // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 1960. – Vol. 23. – P. 56–62.
23. Montgomery S.A., Asberg M. 1979. A new depression scale designed to be sensitive to change // *Br J Psychiatry*. – 2005. – Vol. 134. – P. 382–389.
24. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya boleznei. Klassifikatsiya psikhicheskikh i povedencheskikh rasstroistv. 10-i peresmotr // VOZ. – SPb.: ADIS, 1994. – 303 s.
25. Arana D., Rozenbaum D. Farmakoterapiya psikhicheskikh rasstroistv / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2004.
26. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition (DSM-5). – Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, 2013.
27. Avrutskiy G.Ya., Mosolov S.N., Sharov A.I. Sravnitel'naya effektivnost' timoanalepticheskoi terapii depressivnykh i depressivno-bredovykh sostoyanii pri faznoprotekayushchikh psikhozakh // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatrya*. – 1991. – № 1. – S. 84–91.
28. Mosolov S.N., Kostyukova E.G. Aktual'nye voprosy farmakoterapii depressii. V knige: Noveye dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboлевanii / pod red. S.N. Mosolova. – M., 2002. – S. 211–231.
29. Mosolov S.N. Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroistv (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike). – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – 1080 s.
30. 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. – Vol. 373, No 9665. – P. 746–758.

31. Психофармакологические и противосеипептические препараты, разрешенные к применению в России. – Изд. 2-е, испр. и перераб.; под ред. С.Н. Мосолова. – М., 2004.
32. Linde K., Berner M.M., Kriston L. St John's wort for major depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 4. – CD000448.
33. 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.* – 2011. – Vol. 261, Suppl. 3. – P. 207–245.
34. Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology.* – 1986. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. 47–52.
35. Perry P.J. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants // *J Affect Disord.* – 1996. – Vol. 39, No 1. – P. 1–6.
36. Danish University Antidepressant Group. Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. Danish University Antidepressant Group (DUAG) // *Clin Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 66, No 2. – P. 152–165.
37. Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants // *Br Med Bull.* – 2001. – Vol. 57. – P. 161–178.
38. 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. – Vol. 43, No 7. – P. 702–710.
39. 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. – Vol. 121, No 3. – P. 190–200.
40. 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. – Vol. 73, No 4. – P. 486–496.
41. Papakostas G.I., Fava M., Thase M.E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches // *Biol Psychiatry.* 2008. – Vol. 63 (7). – P. 699–704.
42. 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. – Vol. 60, No. 11. – P. 1439–1445.
43. Bschor T., Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 121, No 3. – P. 174–179.
44. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов // Медицинское информационное агентство. – СПб., 1995. – 566 с.
45. Мазо Г.Э. Терапевтически резистентные депрессии: подходы к терапии // Социальная и клиническая психиатрия. – 2004. – № 4 (14). – С. 59–65.
46. Cowen P.J. New drugs, old problems // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – P. 19–27.
47. Алфимов П.В., Костюкова Е.Г., Мосолов С.Н. Современные методы преодоления терапевтической резистентности при рекуррентной депрессии // Биологические методы терапии психических расстройств (доказательная медицина – клинической практике). – М.: Социально-политическая мысль, 2012. – С. 438–473.
48. Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Терапевтически резистентные депрессии. – СПб., 2012. – 448 с.
49. Nelson J.C. Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 15. – P. 35–41.
50. DeBattista C., Solvason H.B., Poirier J. et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, No 1. – P. 27–30.
51. 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. – Vol. 103, No 1. – P. 66–72.
52. Carpenter L.L., Yasmin S., Price L.H. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51 (2). – P. 183–188.
53. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Сердитов О.В. Серотониновый синдром при лечении депрессии // Международный журнал медицинской практики. – 2000. – № 8. – С. 28–33.
54. Fingeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* – 2004. – ol. 42, No 2. – P. 16–20.
55. 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. – Vol. 68 (6). – P. 826–831.
56. Komossa K., Depping A.M., Gaudchau A. et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 12. – CD008121.
57. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1981. – С. 172–176.
58. Bauer M., Döpfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19 (5). – P. 427–434.
59. Zullino D., Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacopsychiatry.* – 2001. – Vol. 34, No 4. – P. 119–127.
60. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (6). – P. 935–940.
61. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders.* – 2014. – Vol. 16, No 4. – P. 389–399.
62. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 126, No 1–2. – P. 268–271.
31. Psikhofarmakologicheskie i protivoseipeticheskie preparaty, razreshennyye k primeneniyu v Rossii. – Izd. 2-e, ispr. i penerab.; pod red. S.N. Mosolova. – M., 2004.
32. Linde K., Berner M.M., Kriston L. St John's wort for major depression // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2008. – Vol. 4. – CD000448.
33. 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.* – 2011. – Vol. 261, Suppl. 3. – P. 207–245.
34. Angst J. The course of affective disorders // *Psychopathology.* – 1986. – Vol. 19, Suppl. 2. – P. 47–52.
35. Perry P.J. Pharmacotherapy for major depression with melancholic features: relative efficacy of tricyclic versus selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants // *J Affect Disord.* – 1996. – Vol. 39, No 1. – P. 1–6.
36. Danish University Antidepressant Group. Clomipramine dose-effect study in patients with depression: clinical end points and pharmacokinetics. Danish University Antidepressant Group (DUAG) // *Clin Pharmacol Ther.* – 1999. – Vol. 66, No 2. – P. 152–165.
37. Anderson I.M. Meta-analytical studies on new antidepressants // *Br Med Bull.* – 2001. – Vol. 57. – P. 161–178.
38. 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. – Vol. 43, No 7. – P. 702–710.
39. 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. – Vol. 121, No 3. – P. 190–200.
40. 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. – Vol. 73, No 4. – P. 486–496.
41. Papakostas G.I., Fava M., Thase M.E. Treatment of SSRI-resistant depression: a meta-analysis comparing within- versus across-class switches // *Biol Psychiatry.* 2008. – Vol. 63 (7). – P. 699–704.
42. 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. – Vol. 60, No. 11. – P. 1439–1445.
43. Bschor T., Baethge C. No evidence for switching the antidepressant: systematic review and meta-analysis of RCTs of a common therapeutic strategy // *Acta Psychiatr Scand.* – 2010. – Vol. 121, No 3. – P. 174–179.
44. Mosolov S.N. Klinicheskoe primeneniye sovremennykh antidepressantov // Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo. – SPb., 1995. – 566 s.
45. Mazo G.E. Terapevticheski rezistentnyye depressii: podkhody k terapii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. – 2004. – № 4 (14). – S. 59–65.
46. Cowen P.J. New drugs, old problems // *Advances in Psychiatric Treatment.* – 2005. – Vol. 11. – P. 19–27.
47. Alfimov P.V., Kostyukova E.G., Mosolov S.N. Sovremennyye metody preodoleniya terapevticheskoi rezistentnosti pri rekurrentnoi depressii // Biologicheskie metody terapii psikhicheskikh rasstroivst (dokazatel'naya meditsina – klinicheskoi praktike). – M.: Sotsial'no-politicheskaya mysl', 2012. – S. 438–473.
48. Mazo G.E., Neznanov N.G. Terapevticheski rezistentnyye depressii. – SPb., 2012. – 448 s.
49. Nelson J.C. Treatment of antidepressant nonresponders: augmentation or switch? // *J Clin Psychiatry.* – 1998. – Vol. 59, Suppl. 15. – P. 35–41.
50. DeBattista C., Solvason H.B., Poirier J. et al. A prospective trial of bupropion SR augmentation of partial and non-responders to serotonergic antidepressants // *J Clin Psychopharmacol.* – 2003. – Vol. 23, No 1. – P. 27–30.
51. 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. – Vol. 103, No 1. – P. 66–72.
52. Carpenter L.L., Yasmin S., Price L.H. A double-blind, placebo-controlled study of antidepressant augmentation with mirtazapine // *Biol Psychiatry.* – 2002. – Vol. 51 (2). – P. 183–188.
53. Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Serditov O.V. Serotoninovyy sindrom pri lechenii depressii // Mezhdunarodnyi zhurnal meditsinskoi praktiki. – 2000. – № 8. – S. 28–33.
54. Fingeld D.L. Serotonin syndrome and the use of SSRIs // *J Psychosoc Nurs Ment Health Serv.* – 2004. – ol. 42, No 2. – P. 16–20.
55. 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. – Vol. 68 (6). – P. 826–831.
56. Komossa K., Depping A.M., Gaudchau A. et al. Second-generation antipsychotics for major depressive disorder and dysthymia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2010. – Vol. 12. – CD008121.
57. Avrutskiy G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh: Rukovodstvo dlya vrachei. – M.: Meditsina, 1981. – S. 172–176.
58. Bauer M., Döpfner S. Lithium augmentation in treatment-resistant depression: meta-analysis of placebo-controlled studies // *J Clin Psychopharmacol.* – 1999. – Vol. 19 (5). – P. 427–434.
59. Zullino D., Baumann P. Lithium augmentation in depressive patients not responding to selective serotonin reuptake inhibitors // *Pharmacopsychiatry.* – 2001. – Vol. 34, No 4. – P. 119–127.
60. Crossley N.A., Bauer M. Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials // *J Clin Psychiatry.* – 2007. – Vol. 68 (6). – P. 935–940.
61. Mosolov S., Ushkalova A., Kostukova E. et al. Bipolar II disorder in patients with a current diagnosis of recurrent depression // *Bipolar Disorders.* – 2014. – Vol. 16, No 4. – P. 389–399.
62. Dudek D., Rybakowski J.K., Siwek M. et al. Risk factors of treatment resistance in major depression: association with bipolarity // *J Affect Disord.* – 2010. – Vol. 126, No 1–2. – P. 268–271.



63. Grunze H, Vieta E, Goodwin G.M. 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. – Vol. 11, No 2. – P. 81–109.
64. 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. – Vol. 53 (9). – P. 842–848.
65. Bauer M., Baur H., Berghofer A., Strohle A. et al. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2002. – Vol. 68, No 2–3. – P. 285–294.
66. 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. – Vol. 163, No 9. – P. 1519–1530.
67. Вовин Р.Я., Аксенова И.О. Затяжные депрессивные состояния. – Л., Медицина, 1982. – 191 с.
68. Авруцкий Г.Я., Недува А.А. Лечение психических больных: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1988. – 528 С.
69. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. – Л.: Медицина, 1988. – 329 с.
70. Pagnin D., Pini S., Cassano G.B. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review // *ECT*. – 2004. – Vol. 20, No 1. – P. 13–20.
71. Prudic J., Olsson M., Marcus S.C. et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings // *Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, No 3. – P. 301–312.
72. Rasmussen K.G., Mueller M., Knapp R.G. et al. Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, No 11. – P.1701–1706.
73. Авруцкий Г.Я., Недува А.А., Мощевитин С.Ю. и др. Применение электросудорожной терапии (ЭСТ) в психиатрической практике: методич. рекомендации. – М., 1989. – 42 с.
74. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years // *J Affect Disord*. – 2001. Vol. 63, No 1–3. – P. 1–15.
75. Нельсон А.И. Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2005. – 368 с.
76. Dombrovski A.Y., Mulsant B.H., Haskett R.F. et al. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, No 8. – P. 1043–1049.
77. Kennedy S.H., Lam R.W., Cohen N.L., Ravindran A.V. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 38–58.
78. 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. – Vol. 57, No 5. – P. 425–434.
79. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 1998. – Vol. 4. – P. 320–327.
80. Прохорова И.С. Некоторые теоретические и практические аспекты применения одномоментной отмены психотропных средств. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1975. – 22 с.
81. Малин Д.И., Костицын Н.В. Плазмаферез в сочетании с одномоментной отменой психотропных средств в лечении резистентных депрессивных состояний у больных с эндогенными психозами // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1993. – № 3. – С. 95–99.
82. Portella M.J., de Diego-Adelino J., Ballesteros J., et al. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – No 72. – P. 962–969.
83. 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. – Vol. 79 (1–3). – P. 137–147.
84. Connolly KR, Thase ME If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, No 1. – P. 43–64.
85. Peet M., Horrobin D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (10). – P. 913–919.
86. Nemets B., Stahl Z., Belmaker R. H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (3). – P. 477–479.
87. Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C. et al. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 13 (4). – P. 267–271/
88. Patkar A.A., Masand P.S., Pae C.U. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26 (6). – P. 653–656.
89. Ravindran A.V., Kennedy S.H., O'Donovan M.C. et al. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (1). – P.87–94.
90. Мосолов С.Н., Мисонжник Э.Ю., Цукарзи Э.Э. и др. Применение дофаминстимулирующей терапии у резистентных к антидепрессантам больных эндогенными депрессиями // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1995. – Т. 3, № 4. – С. 76–81.
91. Мосолов С.Н. Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия*. – 2004. – № 2. – С. 128–132.
92. 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.
93. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 2. – CD001026.
94. Conca A., Koppi S., Konig P. et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? // *Neuropsychobiology*. – 1996. – Vol. 34. – P. 204–207.
63. Grunze H, Vieta E, Goodwin G.M. 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. – Vol. 11, No 2. – P. 81–109.
64. 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. – Vol. 53 (9). – P. 842–848.
65. Bauer M., Baur H., Berghofer A., Strohle A. et al. Effects of supraphysiological thyroxine administration in healthy controls and patients with depressive disorders // *J Affect Disord*. – 2002. – Vol. 68, No 2–3. – P. 285–294.
66. 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. – Vol. 163, No 9. – P. 1519–1530.
67. Vovin R.Ya., AksenoVA I.O. Zatyazhnye depressivnye sostoyaniya. – L., Meditsina, 1982. – 191 s.
68. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A. Lechenie psikhicheskikh bol'nykh: Rukovodstvo dlya vrachei. – M.: Meditsina, 1988. – 528 S.
69. Nuller Yu.L., MikhaleNko I.N. Affectivnye psikhozy. – L.: Meditsina, 1988. – 329 s.
70. Pagnin D., Pini S., Cassano G.B. Efficacy of ECT in depression: a meta-analytic review // *ECT*. – 2004. – Vol. 20, No 1. – P. 13–20.
71. Prudic J., Olsson M., Marcus S.C. et al. Effectiveness of electroconvulsive therapy in community settings // *Biol Psychiatry*. – 2004. – Vol. 55, No 3. – P. 301–312.
72. Rasmussen K.G., Mueller M., Knapp R.G. et al. Antidepressant medication treatment failure does not predict lower remission with ECT for major depressive disorder: a report from the consortium for research in electroconvulsive therapy // *J Clin Psychiatry*. – 2007. – Vol. 68, No 11. – P.1701–1706.
73. Avrutskii G.Ya., Neduva A.A., Moshchevitin S.Yu. i dr. Primenenie elektrosudorozhnoi terapii (EST) v psikhiatricheskoi praktike: metodich. rekomendatsii. – M., 1989. – 42 s.
74. Fink M. Convulsive therapy: a review of the first 55 years // *J Affect Disord*. – 2001. Vol. 63, No 1–3. – P. 1–15.
75. Nelson A.I. Elektrosudorozhnaya terapiya v psikhiiatrii, narkologii i nevrologii. – M.: BINOM. Laboratoriya znaniy, 2005. – 368 s.
76. Dombrovski A.Y., Mulsant B.H., Haskett R.F. et al. Predictors of remission after electroconvulsive therapy in unipolar major depression // *J Clin Psychiatry*. – 2005. – Vol. 66, No 8. – P. 1043–1049.
77. Kennedy S.H., Lam R.W., Cohen N.L., Ravindran A.V. Clinical guidelines for the treatment of depressive disorders. IV. Medications and other biological treatments // *Can J Psychiatry*. – 2001. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 38–58.
78. 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. – Vol. 57, No 5. – P. 425–434.
79. Cowen P.J. Pharmacological management of treatment-resistant depression // *Advances in Psychiatric Treatment*. – 1998. – Vol. 4. – P. 320–327.
80. Prokhorova I.S. Nekotorye teoreticheskie i prakticheskie aspekty primeneniya odnomomentnoi otmeny psikhotroponykh sredstv. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. – M., 1975. – 22 s.
81. Malin D.I., Kostitsyn N.V. Plazmaferез v sochetanii s odnomomentnoi otmenoi psikhotroponykh sredstv v lechenii rezistentnykh depressivnykh sostoyanii u bol'nykh s endogennymi psikhozami // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 1993. – № 3. – S. 95–99.
82. Portella M.J., de Diego-Adelino J., Ballesteros J., et al. Can we really accelerate and enhance the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant effect? A randomized clinical trial and a meta-analysis of pindolol in nonresistant depression // *J Clin Psychiatry*. – 2011. – No 72. – P. 962–969.
83. 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. – Vol. 79 (1–3). – P. 137–147.
84. Connolly KR, Thase ME If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71, No 1. – P. 43–64.
85. Peet M., Horrobin D.F. A dose-ranging study of the effects of ethyl-eicosapentaenoate in patients with ongoing depression despite apparently adequate treatment with standard drugs // *Arch Gen Psychiatry*. – 2002. – Vol. 59 (10). – P. 913–919.
86. Nemets B., Stahl Z., Belmaker R. H. Addition of omega-3 fatty acid to maintenance medication treatment for recurrent unipolar depressive disorder // *Am J Psychiatry*. – 2002. – Vol. 159 (3). – P. 477–479.
87. Su K.P., Huang S.Y., Chiu C.C. et al. Omega-3 fatty acids in major depressive disorder. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial // *Eur Neuropsychopharmacol*. – 2003. – Vol. 13 (4). – P. 267–271/
88. Patkar A.A., Masand P.S., Pae C.U. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of augmentation with an extended release formulation of methylphenidate in outpatients with treatment-resistant depression // *J Clin Psychopharmacol*. – 2006. – Vol. 26 (6). – P. 653–656.
89. Ravindran A.V., Kennedy S.H., O'Donovan M.C. et al. Osmotic-release oral system methylphenidate augmentation of antidepressant monotherapy in major depressive disorder: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J Clin Psychiatry*. – 2008. – Vol. 69 (1). – P.87–94.
90. Mosolov S.N., Misionzhnik E.Yu., Tsukarzi E.E. i dr. Primenenie dofaminstimuliruyushchei terapii u rezistentnykh k antidepressantam bol'nykh endogennymi depressiyami // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiiatriya*. – 1995. – Т. 3, № 4. – С. 76–81.
91. Mosolov S.N. Rezistentnost' k psikhofarmakoterapii i metody ee preodoleniya // *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*. – 2004. – № 2. – С. 128–132.
92. Mosolov S.N. Sovremennye biologicheskie gipotezy rekurrentnoi depressii (obzor) // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. – 2012. – Т. 112, № 11–2. – С. 29–40.
93. Furukawa T.A., Streiner D.L., Young L.T. Antidepressant plus benzodiazepine for major depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2001. – Vol. 2. – CD001026.
94. Conca A., Koppi S., Konig P. et al. Transcranial magnetic stimulation: a novel antidepressive strategy? // *Neuropsychobiology*. – 1996. – Vol. 34. – P. 204–207.



95. Poulet E., Brunelin J., Boeue C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment // *Eur Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19, No 6. – P. 382–383.
96. 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. – Vol. 57, No 2. – P. 162–166.
97. 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. – Vol. 137, No 1–2. – P. 1–10.
98. 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. Vol. 41, No 2. – P. 41–47.
99. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation // *Brain Stimulation: Basic, Translational and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2008. – Vol. 1, No 4. – P. 345–362.
100. 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.
101. 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.
102. 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. – 2008. – № 2 (16). – С. 47–51.
103. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11, No 1. – P. 131–147.
104. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8 (5). – P. 270–275.
105. Martin J.L., Barbanj 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. – Vol. 182. – P. 480–491.
106. Mosimann U.P., Schmitt W., Kosel M. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Putative Treatment for Major Depression – A Sham Controlled Study in Relatively Older Patients // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 126, No 2. – P. 123–133.
107. 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, Dec. – Vol. 67, No 12. – P. 1870–1876.
108. 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. – Vol. 58 (5). – P. 364–373.
109. Rush A.J., Sackeim H.A., Marangell L.B. et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 355–363.
110. Nahas Z., Teneback C., Chae J.H. et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 32, No 8. – P. 1649–1660.
111. 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. – Vol. 64, No 6. – P. 455–460.
112. Daban C., Martinez-Aran A., Cruz N., Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 110, No 1–2. P. 1–15.
113. Kopell B.H., Greenberg B., Rezai A.R. Deep brain stimulation for psychiatric disorders // *J Clin Neurophysiol*. – 2004. – Vol. 21. – P. 51–67.
114. Giacobbe P., Kennedy S.H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective // *Curr Psychiatry Rep*. – 2006. – Vol. 8 (6). – P. 437–444.
115. Greenberg B.D., Gabriels L.A., Malone D.A. et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience // *Mol Psychiatry*. – 2008. – May, 20.
116. Lozano A.M., Mayberg H.S., Giacobbe P. et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression // *Biological Psychiatry*. – 2008, Sept. 15. – Vol. 64, No 6. – P. 461–467.
117. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, No 2. – P. 368–377.
118. Higgins E.S., George M.S. *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. – Washington: American Psychiatric Press, 2008.
119. Rosa M.A., Lisanby S.H. Somatic treatments pharmaceutical design // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – No 37. – P. 102–116
120. Shiozawa P., Fregni F., Bense or I.M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2014. – Vol. 17. – P. 1443–1452.
121. Tortella G., Casati R., Aparicio L. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders // *World J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 88–102.
122. Bersani F.S., Minichino A., Anticott P.G. et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review // *Eu. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 30–9.
123. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2004. – Vol. 2. – CD004050.
124. Симуткин Г.Г. Нелекарственные методы хронобиологической терапии аффективных расстройств // Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – С. 164–217.
95. Poulet E., Brunelin J., Boeue C. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation does not potentiate antidepressant treatment // *Eur Psychiatry*. – 2004. – Vol. 19, No 6. – P. 382–383.
96. 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. – Vol. 57, No 2. – P. 162–166.
97. 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. – Vol. 137, No 1–2. – P. 1–10.
98. 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. Vol. 41, No 2. – P. 41–47.
99. Di Lazzaro V., Ziemann U., Lemon R.N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation // *Brain Stimulation: Basic, Translational and Clinical Research in Neuromodulation*. – 2008. – Vol. 1, No 4. – P. 345–362.
100. Il'in S.A., Tsukarzi E.E., Mosolov S.N. Sravnitel'naya effektivnost' i perenosimost' tsiklicheskoj transkranial'noi magnitnoi stimulyatsii i elektrosudorozhnoi terapii pri zatyazhnykh, terapevchieski rezistentnykh depressiyakh // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2008. – № 2. – S. 73–80.
101. Tsukarzi E.E., Il'in S.A., Mosolov S.N. Primenenie transkranial'noi magnitnoi stimulyatsii i elektrosudorozhnoi terapii pri terapevchieski rezistentnykh depressiyakh // *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh zabolevanii*. – 2015. – № 4. – S. 25–33.
102. Pugovkina O.D., Kholmogorova A.B., Tsukarzi E. E. i dr. Dinamika kognitivnykh funktsii u patsientov s rezistentnymi depressiyami pri primenenii elektrosudorozhnoi terapii i transkranial'noi magnitnoi stimulyatsii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya*. – 2006. – № 2 (16). – S. 47–51.
103. Loo C.K., McFarquhar T.F., Mitchell P.B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2008. – Vol. 11, No 1. – P. 131–147.
104. Kozel F.A., George M.S. Meta-analysis of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to treat depression // *J Psychiatr Pract*. – 2002. – Vol. 8 (5). – P. 270–275.
105. Martin J.L., Barbanj 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. – Vol. 182. – P. 480–491.
106. Mosimann U.P., Schmitt W., Kosel M. et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) as a Putative Treatment for Major Depression – A Sham Controlled Study in Relatively Older Patients // *Psychiatry Research*. – 2004. – Vol. 126, No 2. – P. 123–133.
107. 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, Dec. – Vol. 67, No 12. – P. 1870–1876.
108. 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. – Vol. 58 (5). – P. 364–373.
109. Rush A.J., Sackeim H.A., Marangell L.B. et al. Effects of 12 months of vagus nerve stimulation in treatment-resistant depression: a naturalistic study // *Biol Psychiatry*. – 2005. – Vol. 58 (5). – P. 355–363.
110. Nahas Z., Teneback C., Chae J.H. et al. Serial vagus nerve stimulation functional MRI in treatment-resistant depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2007. – Vol. 32, No 8. – P. 1649–1660.
111. 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. – Vol. 64, No 6. – P. 455–460.
112. Daban C., Martinez-Aran A., Cruz N., Vieta E. Safety and efficacy of Vagus Nerve Stimulation in treatment-resistant depression. A systematic review // *J Affect Disord*. – 2008. – Vol. 110, No 1–2. P. 1–15.
113. Kopell B.H., Greenberg B., Rezai A.R. Deep brain stimulation for psychiatric disorders // *J Clin Neurophysiol*. – 2004. – Vol. 21. – P. 51–67.
114. Giacobbe P., Kennedy S.H. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression: a psychiatric perspective // *Curr Psychiatry Rep*. – 2006. – Vol. 8 (6). – P. 437–444.
115. Greenberg B.D., Gabriels L.A., Malone D.A. et al. Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience // *Mol Psychiatry*. – 2008. – May, 20.
116. Lozano A.M., Mayberg H.S., Giacobbe P. et al. Subcallosal cingulate gyrus deep brain stimulation for treatment-resistant depression // *Biological Psychiatry*. – 2008, Sept. 15. – Vol. 64, No 6. – P. 461–467.
117. Schlaepfer T.E., Cohen M.X., Frick C. et al. Deep brain stimulation to reward circuitry alleviates anhedonia in refractory major depression // *Neuropsychopharmacology*. – 2008. – Vol. 33, No 2. – P. 368–377.
118. Higgins E.S., George M.S. *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. – Washington: American Psychiatric Press, 2008.
119. Rosa M.A., Lisanby S.H. Somatic treatments pharmaceutical design // *Neuropsychopharmacology*. – 2012. – No 37. – P. 102–116
120. Shiozawa P., Fregni F., Bense or I.M. et al. Transcranial direct current stimulation for major depression: an updated systematic review and meta-analysis // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2014. – Vol. 17. – P. 1443–1452.
121. Tortella G., Casati R., Aparicio L. et al. Transcranial direct current stimulation in psychiatric disorders // *World J Psychiatry*. – 2015. – Vol. 5 (1). – P. 88–102.
122. Bersani F.S., Minichino A., Anticott P.G. et al. Deep transcranial magnetic stimulation as a treatment for psychiatric disorders: a comprehensive review // *Eu. Psychiatry*. – 2013. – Vol. 28 (1). – P. 30–9.
123. Tuunainen A., Kripke D.F., Endo T. Light therapy for non-seasonal depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2004. – Vol. 2. – CD004050.
124. Simutkin G.G. Nелекарственные методы хронобиологической терапии аффективных расстройств // Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – С. 164–217.

125. Хронобиологическая теория аффективных расстройств / под ред. С.Н. Мосолова. – М.: Аванпорт, 2014. – 352 с.
126. Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R.H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No 4. – P. 445–453.
127. Giedke H., Klingberg S., Schwarzer F., Schweinsberg M. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression // *J Affect Disord*. – 2003. – Vol. 76, No 1–3. – P. 85–93.
128. Mead G.E., Morley W., Campbell P. et al. Exercise for depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 4. – CD004366.
129. Портнов Ф.Г. Электростимуляция рефлексотерапия. – Рига, 1980. – 217 с.
130. Ernst E. Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomised controlled trials // *Med J Aust*. – 2009. – Vol. 191 (5). – P. 263–266.
131. Николаев Ю.С., Полищук Ю.И., Заиров Г.К., Незнамов Г.Г. Разгрузочно-диетическая терапия нервно-психических заболеваний: методич. рекомендации. – М., 1979.
132. Теренковский Д.И. Разгрузочно-диетическая терапия в сочетании с психотерапией ипохондрических состояний психогенного генеза. Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М., 1982. – 18 с.
133. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия: руководство для врачей. – Харьков: Торнадо, 2003. – 352 с.
134. Вернекина Н.С., Картелишев А.В., Игельник М.В. Лазеротерапия в комплексном лечении психически больных // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1994. – № 4. – С. 125–130.
135. Сайкин М.А., Мосолов С.Н., Капилетти С.Г., Цукарзи Э.Э., Островский И.П. Эффективность внутривенного гелий-неонового лазерного облучения крови у больных эндогенными депрессиями, резистентными к психофармакотерапии // Пантелева Г.П., Цуцельковская М.Я. Аффективные и шизоаффективные психозы: Материалы науч.-практ. конф. с междунар. участием. 7–8 апреля 1998 г.
136. Мосолов С.Н., Узбеков М.Г., Сайкин М.А., Цукарзи Э.Э. и соавт. Применение внутривенной низкоинтенсивной гелий-неоновой лазеротерапии и изменение ряда биохимических параметров у резистентных к психофармакотерапии больных шизофренией // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1999. – Т. 9, № 2. – С. 57–62.
137. Кекелидзе З.И., Тваладзе М.Г., Чечелашвили А.П., Чхейдзе М.А. Роль и место инфузий облученной ультрафиолетом аутокрови в лечении депрессивных состояний // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 1993. – № 3. – С. 88–94.
138. Каримулаев И.А., Калинин В.В., Мосолов С.Н. Применение метода адаптации к периодической нормобарической гипоксии в лечении фармакорезистентных депрессий // *Новые достижения в терапии психических заболеваний / под ред. С.Н. Мосолова*. – М., 2002. – С. 579–592.
139. Малин Д.И. Плазмаферез в психиатрии и наркологии. – М.: Спутник, 1997. – 143 с.
140. Frank E., Thase M.E., Spanier C. et al. Psychotherapy of affective disorders // *Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. eds. // Contemporary Psychiatry*. – Heidelberg: Springer, 2000. – P. 348–363.
141. Rush A.J., Thase M.E. Psychotherapies for depressive disorders // *WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry*, Vol. 1. *Depressive Disorders / eds. M. Maj. and N. Sartorius*. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 1999. – P. 161–206.
142. 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. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 59–62.
143. Jindal R.D., Thase M.E. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders // *Psychiatr Serv*. – 2003. – Vol. 54, No 11. – P. 1484–1490.
144. De Jonghe F., Hendricksen M., Van A.G. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression // *Br J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 185. – P. 37–45.
145. Kupfer D.J. Management of recurrent depression // *J Clin Psychiatry*. – 1993. – Vol. 54, Suppl. – P. 29–33.
146. Rush A.J., Kupfer D.J. Strategies and tactics in the treatment of depression // *Gabbard G.O., ed. Treatment of Psychiatric Disorders*. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2001. – P. 1417–1439.
147. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet* 361. – 2003. – Vol. 9358. – P. 653–661.
148. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions // *World J Biol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 3, No 2. – P. 69–86.
125. Khronobiologicheskaya teoriya affektivnykh rasstroystv / pod red. S.N. Mosolova. – M.: Avnport, 2014. – 352 s
126. Wirz-Justice A., Van den Hoofdakker R.H. Sleep deprivation in depression: what do we know, where do we go? // *Biol Psychiatry*. – 1999. – Vol. 46, No 4. – P. 445–453.
127. Giedke H., Klingberg S., Schwarzer F., Schweinsberg M. Direct comparison of total sleep deprivation and late partial sleep deprivation in the treatment of major depression // *J Affect Disord*. – 2003. – Vol. 76, No 1–3. – P. 85–93.
128. Mead G.E., Morley W., Campbell P. et al. Exercise for depression // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2008. – Vol. 4. – CD004366.
129. Portnov F.G. Elektropunktunaya refleksoterapiya. – Riga, 1980. – 217 s.
130. Ernst E. Is reflexology an effective intervention? A systematic review of randomised controlled trials // *Med J Aust*. – 2009. – Vol. 191 (5). – P. 263–266.
131. Nikolaev Yu.S., Polishchuk Yu.I., Zairov G.K., Neznamov G.G. Razgruzochno-dieticheskaya terapiya nervno-psikhicheskikh zaboolevani: metodich. rekomendatsii. – M., 1979.
132. Terenkovskii D.I. Razgruzochno-dieticheskaya terapiya v sochetanii s psikhoterapiiei ipokhondricheskikh sostoyanii psikhogenno geniza. Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M., 1982. – 18 s.
133. Podkorytov B.C., Chaika Yu.Yu. Depressii. Sovremennaya terapiya: rukovodstvo dlya vrachei. – Khar'kov: Tornado, 2003. – 352 s.
134. Vernekina N.S., Kartelisev A.V., Igel'nik M.V. Lazeroterapiya v kompleksnom lechenii psikhicheski bol'nykh // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 1994. – No 4. – S. 125–130.
135. Saikin M.A., Mosolov S.N., Kapiletti S.G., Tsukarzi E.E., Ostrovskii I.P. Effektivnost' vnutrivennogo gellii-neonovogo lazernogo obluчениya krovi u bol'nykh endogennymi depressiyami, rezistentnymi k psikhofarmakoterapii // *Panteleeva G.P., Tsutsul'kovskaya M.Ya. Affektivnye i shizoaffektivnye psikhozy: Materialy nauch.-prakt. konf. s mezhdunar. uchastiem. 7–8 aprelya 1998 g.*
136. Mosolov S.N., Uzbekov M.G., Saikin M.A., Tsukarzi E.E. i soavt. Primenenie vnutrivvennoi nizkointensivnoi gellii-neonovoi lazeroterapii i izmenenie ryada biokhimicheskikh parametrov u rezistentnykh k psikhofarmakoterapii bol'nykh shizofreniei // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 1999. – T. 9, № 2. – S. 57–62.
137. Kekelidze Z.I., Tvaladze M.G., Chechelashvili A.P., Chkheidze M.A. Rol' i mesto infuzii oblučennoi ul'trafiol'etom avtokrovi v lechenii depressivnykh sostoyanii // *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. – 1993. – № 3. – S. 88–94.
138. Karimulaev I.A., Kalinin V.V., Mosolov S.N. Primenenie metoda adaptatsii k periodicheskoi normobaricheskoi gipoksii v lechenii farmakorezistentnykh depressii // *Novyie dostizheniya v terapii psikhicheskikh zaboolevani / pod red. S.N. Mosolova*. – M., 2002. – S. 579–592.
139. Malin D.I. Plazmaferез v psikhiatrii i narkologii. – M.: Sputnik, 1997. – 143 s.
140. Frank E., Thase M.E., Spanier C. et al. Psychotherapy of affective disorders // *Helmchen H., Henn F., Lauter H., Sartorius N. eds. // Contemporary Psychiatry*. – Heidelberg: Springer, 2000. – P. 348–363.
141. Rush A.J., Thase M.E. Psychotherapies for depressive disorders // *WPA Series. Evidence and Experience in Psychiatry*, Vol. 1. *Depressive Disorders / eds. M. Maj. and N. Sartorius*. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd. 1999. – P. 161–206.
142. 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. – Vol. 46, Suppl. 1. – P. 59–62.
143. Jindal R.D., Thase M.E. Integrating psychotherapy and pharmacotherapy to improve outcomes among patients with mood disorders // *Psychiatr Serv*. – 2003. – Vol. 54, No 11. – P. 1484–1490.
144. De Jonghe F., Hendricksen M., Van A.G. et al. Psychotherapy alone and combined with pharmacotherapy in the treatment of depression // *Br J Psychiatry*. – 2004. – Vol. 185. – P. 37–45.
145. Kupfer D.J. Management of recurrent depression // *J Clin Psychiatry*. – 1993. – Vol. 54, Suppl. – P. 29–33.
146. Rush A.J., Kupfer D.J. Strategies and tactics in the treatment of depression // *Gabbard G.O., ed. Treatment of Psychiatric Disorders*. – Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2001. – P. 1417–1439.
147. Geddes J.R., Carney S.M., Davies C., Furukawa T.A., Kupfer D.J., Frank E. et al. Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: a systematic review // *Lancet* 361. – 2003. – Vol. 9358. – P. 653–661.
148. Bauer M., Whybrow P.C., Angst J. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Unipolar Depressive Disorders, Part 2: Maintenance treatment of major depressive disorder and treatment of chronic depressive disorders and subthreshold depressions // *World J Biol Psychiatry*. – 2002. – Vol. 3, No 2. – P. 69–86.

## Algorithm for the biological treatment of acute episode of recurrent depressive disorder

S.N. Mosolov, E.G. Kostyukova, M.Ya. Ladyzhensky

Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology of Ministry of health of the Russian Federation

**SUMMARY:** This publication provides algorithm for biological treatment of Recurrent Depressive Disorder (RDR). Algorithm is presented in the form of schemes of step-by-step selection of therapeutic interventions depending on the degree of evidences of their effectiveness in randomized controlled studies. The treatment tolerability were assessed as well, and level of recommendation of the intervention was also indicated. Data from Russian and foreign literature (systematic reviews, meta-analyses) and contemporary clinical recommendations of international expert groups. Algorithm is provided with text explanations and step-by-step comments. The sources of the extent evidences and the literature recommended for additional information are also provided.

**KEY WORDS:** Recurrent Depressive Disorder, Unipolar depression, acute depressive episode, therapy algorithm, pharmacotherapy.

**CONTACT:** profmosolov@yandex.ru