

**Федеральное государственное бюджетное научное учреждение**

**«РОССИЙСКИЙ НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО  
ЗДОРОВЬЯ»**

**О.А. Юнилайн, П.А. Баранов, И.В. Олейчик**

**Технология лечения**

**ЭНДОГЕННЫЕ ДЕПРЕССИВНЫЕ РАССТРОЙСТВА,  
РЕЗИСТЕНТНЫЕ К ФАРМАКОТЕРАПИИ: СОВРЕМЕННЫЕ  
МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ**

Методические рекомендации

**Москва  
ФГБНУ РНЦПЗ  
2026**

УДК 616.89-02-036; 616.89-02-053; 616.89-02-085; 616.895.1

ББК 56.14

**Авторы:**

**О.А. Юнилайнен**, к.м.н., старший научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, e-mail: olga84J@yandex.ru

**П.А. Баранов**, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний

**И.В. Олейчик**, д.м.н., руководитель отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний

Эндогенные депрессивные расстройства, резистентные к фармакотерапии: современные методы лечения. Методические рекомендации / О.А. Юнилайнен, П.А. Баранов, И.В. Олейчик. М.: ФГБНУ РНЦПЗ. – 2026. – 26 с.

Методические рекомендации посвящены описанию современного подхода к выявлению депрессивных состояний, резистентных к психофармакотерапии. Представлены клинико-психопатологические особенности и лабораторные показатели, которые на ранних этапах могут свидетельствовать о последующем развитии резистентности к медикаментозному лечению при депрессии. Данные методические рекомендации направлены на повышение точности диагностического процесса и дифференцированного выбора терапии у больных с депрессивным расстройством.

В основу данных методических рекомендаций положен опыт исследований, выполненных в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ РНЦПЗ (руководитель отдела д.м.н. Олейчик И.В.).

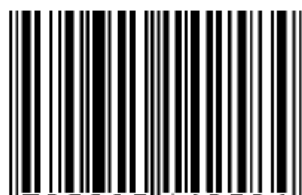
Применение разработанной технологии в клинической практике позволит улучшить качество психиатрической помощи и положительно повлиять как на исход заболевания, так и на социальное функционирование больных с депрессивными состояниями, будет способствовать повышению качества жизни и снижению экономического бремени болезни.

Настоящая технология предназначена для врачей-психиатров, клинических психологов для использования в стационарных и амбулаторных лечебно-профилактических учреждениях психиатрического профиля, включая психиатрические больницы и психо-неврологические диспансеры, а также при подготовке и повышении квалификации врачей-психиатров и медицинских психологов.

*Технология утверждена Ученым советом ФГБНУ РНЦПЗ*

*(протокол №8 от 22.10.2025)*

ISBN 978-5-6051425-8-4



9 785605 142584 >

© ФГБНУ «Российский научный центр психического здоровья», 2026

© Коллектив авторов, 2026

## Введение

Актуальность изучения эндогенных депрессий обусловлена высокой распространённостью заболевания в популяции и его важной социальной значимостью. Отмечается 10-кратный рост распространённости депрессивных расстройств за последние 10 лет [Wu Moreno-Agostino. Ñ., 2020]. Ранее депрессия расценивалась клиницистами как состояние, в большинстве случаев имеющее благоприятный прогноз, однако в настоящее время установлено, что нередко депрессивное расстройство имеет хроническое течение и не поддаётся излечению даже при условии активной медикаментозной терапии.

Начиная с 1950-60 гг., момента появления антидепрессантов и использования их в терапии эндогенных депрессий, было показано, что примерно у 30-40% пациентов не удаётся добиться терапевтического эффекта [Lehman H., 1966; Kielholz P., 1966 г.]. Чуть позже, в 1970 г. в специализированной литературе впервые появился термин «терапевтически резистентная депрессия (ТРД)», которая в то время расценивалась как отсутствие полноценной ремиссии после антидепрессивной терапии. Наряду с этим, часто под резистентными депрессиями понимали такие депрессивные состояния, длительность которых не удавалось сократить всеми известными способами терапии [Нуллер Ю.Л., 1973; Вовин Р.Я., 1982]. В литературе представлено большое число определений депрессивных состояний, резистентных к фармакотерапии, при анализе публикаций с 1985 г. по 1995 г. выявлено более 15 дефиниций. В некоторых работах резистентными называют депрессивные состояния, при которых один курс антидепрессивной терапии был неэффективен. Европейское агентство по лекарственным средствам (ЕМЕА) в 2009 г. предложило расценивать ТРД как «текущий эпизод депрессивного расстройства, при котором, по меньшей мере, два адекватных курса антидепрессантов с различными механизмами действия не принесли успеха». При этом в документе не приводится, что именно понимают под отсутствием успеха от лечения – неудовлетворительный терапевтический ответ или отсутствие полноценной ремиссии. В литературе представлено большое количество шкал стадирования степени резистентности к проводимой терапии при депрессиях, основным их недостатком является отсутствие количественно измеряемой конечной точки оценки эффективности антидепрессантов. Единый подход к определению депрессии как резистентной в настоящее время отсутствует, что приводит к

значительным трудностям в интерпретации и унификации результатов многочисленных исследований по данной тематике, а также отражается в большом разбросе показателей распространённости подобных состояний в литературных источниках – от 6 до 60% от всех пациентов с депрессиями [Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2013; Moreno-Agostino A. et al. 2021; McIntyre R.S., et al. 2023; Cordoba-Rojas R. et al. 2023; Moser S.S. et al. 2022]. Необходимо пересмотреть определение ТРД, наиболее удачным является следующее: «текущий эпизод депрессивного расстройства, при котором по меньшей мере два разных курса комплексного медикаментозного лечения, включающего при необходимости, помимо антидепрессантов, антипсихотики и нормотимики, не сопровождались значимым терапевтическим ответом».

Общеизвестно, что ТРД представляют крайне разнородную группу состояний, как в клиническом, так и в патогенетическом смысле [Мазо Г.Э., и соавт., 2017; Quevedo J.R., et al., 2022; Young M. 2018]. Несмотря на большое число публикаций, посвящённых ТРД, клинической картине данных состояний уделяется недостаточно внимания. В большинстве работ зарубежных авторов отсутствует тщательный психопатологический анализ особенностей структуры ТРД, при этом лишь констатируется, что клинические проявления характеризуются выраженной атипией, стёртостью и незавершённостью симптоматики [Amsterdam J.D., et al., 2001]. Требуется дальнейшая разработка данного вопроса с учётом патоморфоза клинических проявлений депрессии в течение последних десятилетий.

Патогенез ТРД также до конца не ясен; предполагается, что развитие данного состояния может иметь ятрогенный характер, [Thase M., et al, 2025], наряду с этим высказывается мнение, что терапевтическая резистентность представляет особый нейробиологический феномен, формирующийся уже на ранних этапах течения депрессии [Мазо Г.Э. с соавт., 2017]. В связи с этим ведётся активный поиск нейробиологических маркёров, ассоциированных с развитием ТРД. Большое внимание уделяется оценке иммунологической регуляции, процессов хронического воспаления, секреции нейротрофического фактора мозга, эндокринной регуляции у больных с депрессией [Schumacher M.M., 2023; Юнилайн О.А., 2025].

Актуальной представляется разработка технологии определения клинических и нейробиологических предикторов, которые позволят прогнозировать развитие резистентности к фармакотерапии при депрессиях уже на ранних стадиях заболевания. Цель представленной технологии – раннее выявление депрессивных состояний, резистентных к медикаментозному лечению, с назначением адекватной терапии и своевременным применением методов преодоления резистентности.

Ожидаемый результат от внедрения технологии в клиническую практику – повышение точности диагностики выявления ТРД, увеличение эффективности лечения депрессивных состояний, снижение числа неблагоприятных исходов заболевания.

### **Описание медицинской технологии**

В настоящее время в исследованиях, посвящённых эффективности антидепрессантов, под хорошим ответом на терапию подразумевается уменьшение тяжести депрессии, оцениваемой по психометрическим шкалам, от исходного уровня на 50%, при этом снижение от 25 до 50% расценивается как частичный ответ, а менее 25% - как отсутствие ответа. Оценка ответа на терапию при помощи психометрических шкал представляется недостаточной, например у пациента с тяжёлой депрессией (исходно сумма баллов шкалы Гамильтона 30 и более) редукция показателей на 50% означает 15 баллов, что соответствует наличию депрессии. Исследование с помощью психометрических шкал не всегда позволяет оценить динамику таких важных симптомов депрессии, как деперсонализация, изменение сна и аппетита, обсессивные нарушения [Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012]. В связи с этим для комплексной оценки состояния при депрессии авторы технологии предлагают использовать более подробную индивидуальную регистрационную карту, которая включает в себя два домена – облигатные симптомы депрессии и дополнительные симптомы (см. приложение). Наряду с оценкой терапевтического ответа рекомендовано дополнительно оценивать состояние пациента при катамнестическом наблюдении. Для оценки эффективности терапии необходимо учитывать не только уменьшение выраженности симптомов с помощью психометрических шкал, но и улучшение качества жизни пациента и восстановление его социального функционирования.

Группа больных с ТРД является крайне разнородной, к понятию ТРД близко понятие толерантности к антидепрессантам, которое заключается в утрате эффективности лечения с течением времени после первоначального хорошего ответа, несмотря на продолжающийся приём препарата в адекватной дозе. Существует предположение, что длительный приём антидепрессантов приводит к десенситизации на рецепторном или фармакокинетическом уровне, к структурным изменениям в ЦНС, с последующим развитием толерантности к препарату, который был эффективен ранее. Понятие ТРД тесно связано с термином «хроническая депрессия», хотя эти категории не являются тождественными. Многие хронические депрессии оказываются резистентными к психофармакотерапии, а ТРД нередко приобретают хроническое течение. Предполагается, что примерно у половины

пациентов с ТРД отмечаются явления псевдорезистентности. Одна из ведущих причин псевдорезистентности - диагностическая ошибка, вследствие которой проводится монотерапия антидепрессантами состояний, требующих комплексного подхода с применением антипсихотиков и нормотимиков. Другая частая причина - неудовлетворительная переносимость антидепрессивной терапии (например, из-за резидуально-органического поражения ЦНС), вследствие чего пациент не получает адекватный курс лечения. Также псевдорезистентность может развиваться из-за лечения антидепрессантами в низких дозах и недостаточно продолжительный срок.

### **Патогенетические механизмы развития резистентности к фармакотерапии при депрессиях**

По мнению исследователей существует несколько механизмов формирования резистентности к медикаментозному лечению при депрессиях, традиционно различают первичную и вторичную резистентность. Одни авторы считают, что ТРД – это особый нейробиологический и клинический феномен, предопределяющий появление терапевтической резистентности уже на ранних этапах течения депрессии, независимо от вида и интенсивности терапевтического вмешательства [Мазо Г.Э., 2017; Mayanja M.K., 2024]. Это может быть связано с особенностями фармакокинетики и метаболизма лекарственных препаратов, при которых в сыворотке крови отмечается низкая, или, что реже, чрезмерно высокая концентрация лекарственных препаратов. Для выявления этих особенностей показано проведение лекарственного мониторинга. Первичная резистентность к фармакотерапии при депрессии может возникать из-за сопутствующих хронических соматических заболеваний (эндокринных, обменных, аутоимунных). Другая причина формирования первичной резистентности – наличие труднокурабельных клинических симптомов (например, когнитивных нарушений или негативных изменений), или их комбинаций (сочетание апатии и тревоги). Как правило, депрессии с первичной резистентностью к терапии характеризуются ранним началом, практически непрерывным течением с непродолжительными и неполными ремиссиями.

Вторичная резистентность к терапии при депрессиях, по мнению некоторых авторов, развивается из-за длительной предшествующей терапии неоправданно низкими дозами антидепрессантов [Kolasa M., et al. 2023], вследствие десенситизации рецепторов (уменьшение плотности рецепторов на мембране нейрона, противодействия нейрохимических систем антагонистов) [McIntyre R.S. et al. 2023]. Также формирование ТРД объясняется лекарственным патоморфозом депрессий с момента

внедрения психофармакотерапии в клиническую практику, в виде увеличения продолжительности депрессивных фаз, уменьшения остроты клинических проявлений, увеличения риска затяжного течения.

### **Психопатологические особенности ТРД**

#### **Особенности нозологической принадлежности ТРД**

Показано, что ТРД развиваются преимущественно в рамках заболеваний шизофренического спектра, тогда как депрессии без признаков резистентности – при аффективных заболеваниях [Юнилайнен О.А., и соавт. 2024]. Развитие депрессий при заболеваниях шизофренического спектра значительно выходит за рамки концепции простой коморбидности психических расстройств. Данные депрессивные состояния являются совершенно особым клиническим и нейробиологическим вариантом аффективных расстройств, и требуют специального подхода. Депрессии при заболеваниях шизофренического спектра часто ошибочно расценивают как проявления исключительно аффективной патологии, с последующей монотерапией антидепрессантами, что нередко приводит к ухудшению состояния пациента.

Если говорить о более точной нозологической квалификации, то наиболее часто ТРД развиваются при шизотипическом расстройстве. Депрессивные состояния в данной нозологической группе отличаются выраженным полиморфизмом симптоматики, разнообразными когнитивными нарушениями и их доминированием в структуре депрессии, при относительно небольшой глубине собственно аффективных расстройств. Следует отметить, что депрессивные состояния в данной группе отличаются наибольшей резистентностью к психофармакотерапии и требуют наиболее комплексного подхода к лечению с использованием, одновременно, целого ряда лекарственных препаратов с разным механизмом действия. У небольшого числа пациентов ТРД является продромальным периодом последующего психоза, при этом ТРД может продолжаться много лет.

ТРД нередко развивается при нераспознанном биполярном аффективном расстройстве, применение антидепрессантов у этих пациентов, как правило, индуцирует повторные маниакальные и гипоманиакальные состояния, способствует формированию неблагоприятного течения заболевания. Пациенты, как правило, не оценивают гипоманиакальные состояния как болезненные, поэтому не сообщают о них врачу.

В качестве одной из причин ТРД, указывается коморбидность депрессии с расстройством личности. Существует мнение, что особенности образа жизни пациентов с расстройством личности, создают

предпосылки для стрессовых событий, которые способствуют затяжному течению депрессии.

### **Классификация депрессий, резистентных к фармакотерапии**

Необходимо различать пациентов с ТРД по степени резистентности к проводимому лечению. Авторы технологии предлагают следующую шкалу для количественной оценки степени резистентности (от 0 до 4 баллов):

0 баллов – достигнут эффект от одного или двух полноценных курсов лечения (нет признаков резистентности);

1 балл – от 3-х курсов медикаментозного лечения;

2 балла – в результате многократной смены курсов терапии;

3 балла - от сочетания лекарственной терапии и немедикаментозных методов, в частности, электросудорожной терапии (ЭСТ);

4 балла – отсутствие эффекта несмотря на применение ЭСТ или многократных медикаментозных курсов (абсолютная резистентность к лечению). Показано, что пациенты, у которых удалось добиться эффекта только от ЭСТ, либо вообще не удалось достичь эффекта, отличаются от больных, у которых терапевтический эффект был получен от фармакологического лечения, в плане нозологических, клинических и нейробиологических характеристик.

### **Современные подходы к лечению депрессивных состояний, резистентных к лекарственной терапии**

Депрессивные состояния с явлениями резистентности к терапии характеризуются более тяжёлым течением, повышенным риском суицидальных и аутоагрессивных тенденций, развитием социальной и профессиональной дезадаптации. Назначение антидепрессивной терапии и выбор методов аугментации при депрессивном расстройстве должны проводиться строго индивидуально с учётом клинико-психопатологических особенностей депрессии и её нозологической принадлежности.

При ТРД предпочтительнее назначать антидепрессанты с широким профилем действия, из группы трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН), обратимых ингибиторов моноаминоксидазы типа А (ИМАО-А). Использование селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в качестве монотерапии малоэффективно, СИОЗС могут применяться в комбинации с другими антидепрессантами.

Антидепрессанты должны назначаться в полноценной терапевтической дозе и на длительный срок. В качестве первого шага

преодоления терапевтической резистентности предлагается замена неэффективного антидепрессанта на препарат с другим механизмом действия. Чаще всего используется замена антидепрессанта, который влияет на одну систему нейромедиаторов (СИОЗС) на препарат, действующий на несколько нейромедиаторных систем (ТЦА, СИОЗСиН, ИМАО-А). Дальнейшие шаги по преодолению терапевтической резистентности при депрессиях определяются психопатологическими характеристиками депрессивного синдрома (рисунок 1). Другая достаточно эффективная тактика – комбинация нескольких антидепрессантов, рекомендовано комбинировать препараты с различным механизмом действия (таблица 1) [Gabriel F.C., et al. 2023]. Комбинация ТЦА с СИОЗС является наиболее распространённой, данный метод включён во все алгоритмы по преодолению терапевтической резистентности [Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г., 2012; Henssler J., et al. 2022; Farrington J., et al. 2022]. Комбинация миртазапина и миансерина с антидепрессантами различных классов демонстрирует хорошую эффективность, в особенности это касается комбинации венлафаксина с миртазапином.

Немаловажным представляется выявление характерных симптомов, которые уже вначале заболевания указывали бы на тенденцию к затяжному течению патологического процесса, что позволило бы интенсифицировать лечение на ранних этапах. Показано, что данные состояния характеризуется выраженной атипией психопатологических нарушений и синдромальным полиморфизмом в виде стёртости, незавершенности классических симптомов депрессии и структурной сложности депрессивного состояния [Бондарь В.В., 1992; Дикая Т.И., 2013; Fabbri C., et al. 2021; Мазо Г.Э., и соавт. 2017; Menculini G. 2024]. Наибольшую ценность представляет сравнительный анализ клинических проявлений ТРД и депрессий без признаков резистентности, выполненный на одной выборке пациентов и одной исследовательской группой. При сравнительном анализе депрессии с картиной ТРД являются более полиморфными, чем депрессивные состояния без признаков резистентности. Также данные состояния характеризуются небольшим удельным весом собственно аффективной патологии в сложных депрессиях. Классическая депрессивная триада встречается у небольшой части пациентов, у большинства отмечается малая глубина аффективных нарушений, в основном, циклотимического уровня. В группе больных с ТРД чаще встречаются проявления апатии и адинамии, деперсонализации-дереализации, истероконверсионная и истеродиссоциативная симптоматика, по сравнению с депрессиями без признаков резистентности. В литературе неоднократно подчеркивается, что наличие в структуре депрессии деперсонализационного синдрома

определяет резистентность к терапии и затяжной характер течения. По мнению некоторых исследователей деперсонализация связана с проявлениями, которые обусловлены трансформацией симптоматики при формировании терапевтической резистентности, а именно – с тусклостью и монотонностью аффективных нарушений. При наличии проявлений дереализации-деперсонализации показано применение атипичных антипсихотиков наряду с антидепрессантами, также эффективна терапия ламотриджином. Наряду с этим показано, что сенесто-ипохондрический и обсессивно-фобический синдромы также отличаются плохой курабельностью [Пуховский А.А., 1992; Artin H., et al. 2022; Swierkosz-Lenart K., et al. 2023]. Депрессивные состояния с обсессивно-компульсивными проявлениями являются одними из наиболее труднокурабельных. У данных больных показана терапия антипсихотическими препаратами и нормотимиками (карбонат лития, ламотриджин) наряду с антидепрессантами.

В группе пациентов с ТРД часто встречаются сверхценные и бредовые идеи различного содержания, причём в группе с высокой степенью резистентности (эффект достигается только от применения ЭСТ, либо не достигается вообще) частота депрессивно-бредовых состояний достигает 25-30%. Могут встречаться дисморфофобические бредовые идеи, проявляющиеся в стойком недовольстве собственной внешностью, ненависти к себе. У пациентов возникает ощущение, что окружающие замечают их физические недостатки и уродства, смотрят недоброжелательно. Часто встречаются идеи собственной малоценности и виновности, пациенты называют себя «мразью», «ничтожеством», винят себя в своём заболевании, называют себя слабыми, неспособными справиться с трудностями. Пациенты стремятся к высоким достижениям в учёбе и в работе, чтобы «доказать свою состоятельность», болезненно воспринимают даже малейшие неудачи. Описанные выше бредовые идеи нередко превалируют в клинической картине депрессивного состояния в плане клинической значимости и обуславливают крайне высокий суицидальный риск. Монотерапия антидепрессантами в таких случаях часто вызывает ухудшение состояния и усиление суицидального риска. Назначение антипсихотических препаратов у данных больных является методом выбора с дальнейшим присоединением антидепрессантов по мере редукции бредовых идей (рисунок 2). Чаще используются атипичные антипсихотики, если бредовые идеи носят стойкий характер и отмечается тенденция их к систематизации, показано применение типичных антипсихотиков (таблица 2).

В группе больных с ТРД отмечается большая распространённость специфических (неаффективных) когнитивных нарушений, близких к понятию базисных симптомов. Пациенты жалуются на произвольные

наплывы, путаницу мыслей, оклики по имени, ощущение звучания собственных мыслей. Часто выявляются малые идеаторные автоматизмы, обрывы мыслей. Наряду с этим повышена частота традиционных когнитивных нарушений аффективного типа (ухудшение памяти, трудности концентрации внимания, рассеянность). В данной группе больных показано применение атипичных антипсихотиков с прокогнитивным эффектом в низких или средне-терапевтических дозах наряду с антидепрессантами (таблица 2). Наиболее часто используются арипипразол, карипразин, брекспипразол, лурасидон [Manish K.J. et al., 2023].

Описанные выше симптомы обуславливают большой полиморфизм симптоматики депрессивных состояний, резистентных к психофармакотерапии. В ряде случаев отмечается нарастание полиморфизма по мере течения заболевания, у других больных депрессивное состояние исходно развивается как полиморфное и существенно не меняется с течением времени. Что касается ведущего аффекта, то вначале заболевания чаще отмечается тоска и подавленность, которая по мере прогрессирования сменяется апатией и адинамией.

У пациентов с ТРД чаще встречаются проявления негативной аффективности, чем при депрессиях без признаков резистентности. Помимо апатии и адинамии, притупленности эмоций, отмечается монотонность и однообразие мимики и моторики, сужение круга интересов, явления социальной отгороженности. Дефицитарные проявления по клинической структуре близки к негативным нарушениям. Развитие негативных нарушений у пациентов с аффективными расстройствами признаётся большинством исследователей. Данные нарушения были описаны в виде личностных изменений по типу склонности к меланхолии, снижения творческой активности и уровня интересов; снижения энергетического потенциала; повышения утомляемости и астении [Незнанов Н. Г, Иванов М.В., 2023]. Другие отечественные авторы отмечают, что хотя говорить о прогредиентности депрессивного состояния неправомерно, длительное заболевание, требующее нередко долгого пребывания в стационаре, приводит появлению следующих патогенетических моментов в виде личностного психологического «фактора бездействия», социальной депривации, госпитализма, соматических и вегетативных нарушений, связанных с длительной психофармакотерапией – все эти факторы вступают в сложное взаимодействие с депрессивным состоянием, усугубляя и пролонгируя последнее. Группа пациентов с описанными выше дефицитарными проявлениями является наиболее труднокурабельной, заболевание часто сопровождается стойкой социальной и трудовой дезадаптацией. По мере прогрессирования заболевания нередко отмечается нарастание дефицитарной симптоматики, заострение патохарактерологических особенностей (усиление эгоцентризма,

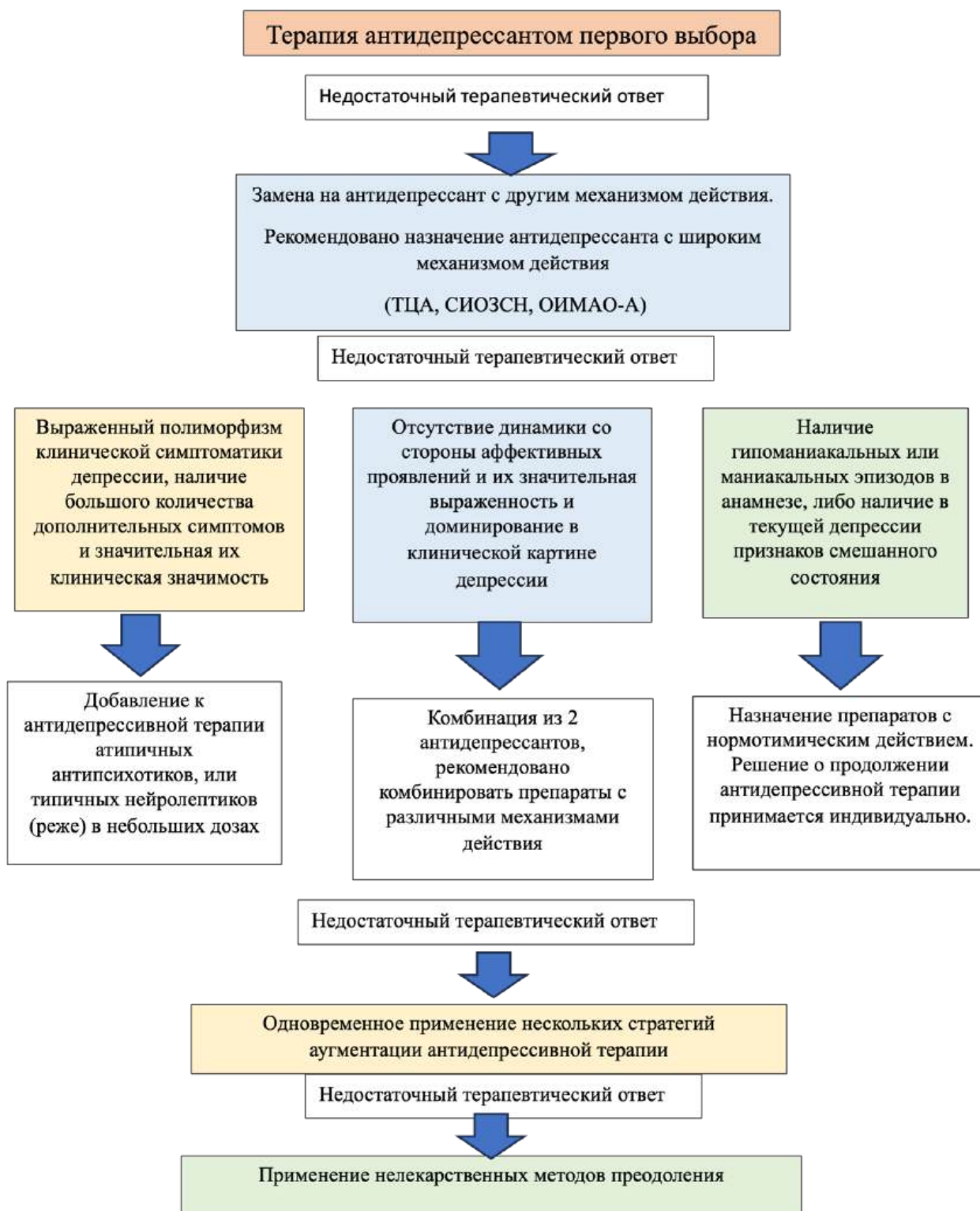
рационализма, аутистических черт). У данных больных удаётся достичь хорошего самочувствия в условиях стационара в отсутствии стрессовых факторов, однако после выписки из клиники может наступить быстрое ухудшение состояния в связи с необходимостью учиться, работать, выполнять домашние дела. В этой группе пациентов эффективно назначение атипичных антипсихотиков в малых и средних дозах с антинегативным эффектом наряду с антидепрессивной терапией (рисунок 2).

Применение нормотимических препаратов в первую очередь показано у больных с биполярным аффективным расстройством. Чаще всего используются следующие препараты – ламотридин, окскарбазепин, карбонат лития (таблица 3). Аугментация антидепрессивной терапии карбонатом лития используется достаточно широко, может применяться и при униполярных депрессиях, для снижения суицидального риска.

У пациентов с ТРД могут использоваться одновременно несколько стратегий аугментации антидепрессивной терапии, недостаточно интенсивное лечение будет способствовать персистированию симптоматики, нарастанию социальной и трудовой дезадаптации. При неэффективности высоких доз лекарственных препаратов показано исследование их концентраций в сыворотке крови (лекарственный мониторинг), с дальнейшей корректировкой дозировок в индивидуальном порядке. Для данного исследования проводится забор крови в утренние часы натощак, за час до приёма утренней дозы лекарств (необходимо, чтобы в течение недели до проведения обследования доза препарата была стабильной). У большинства пациентов с ТРД отмечается снижение концентрации лекарственных препаратов ниже нижней границы референсного интервала, реже отмечается повышение концентрации выше верхней границы референсного интервала.

В лечение ТРД активно используются нелекарственные методы. Наиболее эффективным является метод ЭСТ. Также используется транскраниальная магнитная стимуляция, плазмоферез и одномоментный обрыв медикаментозной терапии.

**Рисунок 1. Методы пошагового преодоления резистентности к антидепрессивной терапии**



## Рисунок 2. Методы аугментации антидепрессивной терапии при различных клинических вариантах ТРД



**Таблица 1. Наиболее распространённые комбинации антидепрессантов, используемые для преодоления резистентности к терапии при депрессии**

<b>Фармакологическая группа антидепрессантов (основной препарат)</b>	<b>Дополнительный антидепрессант (для усиления эффекта основного препарата)</b>
ТЦА	Препараты группы СИОЗС Миртазапин Тразодон Агомелатин
СИОЗСН	Препараты группы СИОЗС Миртазапин Тразодон Агомелатин
ОИМАО-А	Миртазапин Агомелатин

**Таблица 2. Антипсихотики и типичные нейролептики, наиболее часто используемые для аугментации антидепрессивной терапии.**

<b>Препарат</b>	<b>Показания</b>
Арипипразол, карипипразин, брекспипразол, лурасидон, зипрасидон	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие аттенуированной психотической симптоматики</li> <li>• Когнитивные нарушения (как традиционные, так и неаффективного типа)</li> <li>• Сверхценные идеи различного содержания</li> <li>• Апато-адинамические проявления, которые не удаётся купировать антидепрессивной терапией</li> <li>• Явления дереализации-деперсонализации</li> </ul>
Оланзапин, кветиапин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Обсессивно-компульсивные проявления</li> <li>• Сверхценные и бредовые идеи различного содержания</li> <li>• Явления импульсивности</li> <li>• Дисфорические проявления</li> <li>• Проявления тревоги, которые не удаётся купировать антидепрессивной терапией</li> </ul>
Флупентиксол, Трифлуоперазин, Перфеназин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Сверхценные и бредовые идеи различного содержания с тенденцией к</li> </ul>

	<p>систематизации, клиническая значимость которых превалирует в клинической картине депрессии</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Наличие аттенуированной психотической симптоматики</li> <li>• Когнитивные нарушения (как традиционные, так и неаффективного типа)</li> <li>• Явления дереализации-деперсонализации</li> </ul>
--	--

**Таблица 3. Нормотимические препараты, наиболее часто используемые в качестве средств аугментации для преодоления резистентности при депрессии**

<b>Препарат</b>	<b>Показание</b>
Ламотриджин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапия депрессии в рамках БАР 2</li> <li>• Аугментация антидепрессивной терапии при униполярной депрессии</li> <li>• Явления дереализации-деперсонализации в структуре депрессии</li> </ul>
Карбонат лития	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапия депрессии в рамках БАР 2</li> <li>• Аугментация антидепрессивной терапии при униполярной депрессии</li> <li>• Наличие обсессивно-компульсивных проявлений в структуре депрессии</li> </ul>
Карбамазепин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапия депрессии в рамках БАР 2</li> <li>• Выраженная импульсивность</li> <li>• Дисфорический характер аффекта</li> <li>• Наличие несуицидального самоповреждения</li> <li>• Проявления РПП</li> </ul>
Окскарбазепин	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Терапия депрессии в рамках БАР 2</li> </ul>

#### **Требования к медицинской организации для внедрения технологии**

Разработанная технология предназначена для внедрения в лечебно-профилактические медицинские учреждения, имеющие лицензию на оказание медицинской помощи по специальности «Психиатрия». Кроме врачей-психиатров, в штате учреждения должны быть медицинские психологи.

## Список рекомендованной литературы:

1. Мазо ГЭ, Кибитов АО, Рукавишников ГВ, Ганзенко МА, Грицевская ЕМ, Фадеев ДВ, Палкин ЮР, Лиманкин ОВ, Незнанов НГ. Терапевтическая резистентность при депрессии как объект междисциплинарного биомедицинского исследования. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2017;27(4):70-80.
2. Дикая ТИ. К проблеме затяжных и хронических эндогенных депрессий (клиника, динамика, терапия). *Эффективная фармакотерапия*. 2013;15:52-54.
3. Бондарь ВВ. Терапевтически резистентные эндогенные депрессии (клиника, типология, вопросы патогенеза и лечения). Диссертация на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Москва. 1992:55-57.
4. Пуховский АА. Хронические депрессии (психопатология, клиника, терапия). Автореферат на соискание учёной степени кандидата медицинских наук. Москва. 1992:17-18.
5. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии. Санкт-Петербург, «Береста». 2012:21.
6. Юнилайнен ОА, Старостина ЕГ, Олейчик ИВ. Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в развитии депрессивного расстройства и формировании терапевтической резистентности. *Психиатрия*. 2023;21(1):73-90.
7. Schumacher MM, Santambrogio J. Cortisol and the Dexamethasone Suppression Test as a Biomarker for Melancholic Depression: A Narrative Review. *J Pers Med*. 2023; 13(5):837. <https://doi.org/10.3390/jpm13050837>
8. Juruena MF, Vocharova M, Agustini B, Young AH. Atypical depression and non-atypical depression: Is HPA axis function a biomarker? A systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 2018;233:45–67. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.09.052>
9. Вовин РЯ, Аксенова ИО. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина, 1982; 191.
10. Быков ЮВ, Беккер РА, Резников МК. Депрессии и резистентность: практическое руководство. Москва: РИОР: ИНФРА-М. 2013, 19.
11. Moreno-Agostino Ñ, Wu, YT, Daskalopoulou C, Hasan M, Tasdik HM, Prina M. Global trends in the prevalence and incidence of depression: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 2021;281:235–243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
12. Souery D, et al. Clinical factors associated with treatment resistance in major depressive disorder: results from a European multicenter study. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68(7):1062–1070. <https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0713>

## Приложение

**Индивидуальная регистрационная карта (клинико-психопатологическая оценка состояния при депрессивном расстройстве).**

**Авторы: Юнилайнен О.А., Баранов П.А., Олейчик И.В.**

Данный опросник предназначен для заполнения лечащим врачом. Позволяет более комплексно и детально оценить клинические проявления депрессии, а также позволяет отдельно оценить облигатные и дополнительные симптомы депрессии и степень их выраженности.

### **I. Облигатные (чисто аффективные) симптомы депрессии:**

**1. Пониженное настроение** (переживания печали, безнадежности, собственной беспомощности и малоценности)

4. Больной выражает только эти чувства как в спонтанных высказываниях, так и невербально.

3. Аффективные переживания определяются по невербальным признакам (мимика, поза, невербальные характеристики голоса, плач или готовность к плачу и т. д.).

2. Спонтанно сообщает о своих переживаниях вербальным образом (рассказывает о них)

1. Сообщает о сниженном настроении при прямом расспросе

0. Отсутствует

**2. Чувство витальной тоски**

3. Практически постоянная сильная, непереносимая боль или жжение в груди

2. Боль или жжение в груди беспокоят достаточно часто, но не постоянно

1. Эпизодически возникает сдавливание, боль или жжение в груди, болезненные проявления выражены умеренно

0. Отсутствует

**3. Ангедония**

3. Ничего из окружающего не вызывает удовольствие, не приносит радости и положительных эмоций. Не получает удовольствия от сексуальной активности, от вкусной пищи.

2. Стал замечать, что часто не испытывает удовольствия от ранее приятных видов деятельности

1. Приятные ранее виды деятельности приносят несколько меньше удовольствия, чем обычно

0. Отсутствует

#### **4. Идеи и чувство вины**

3. Настоящее болезненное состояние расценивает как наказание; бредовые идеи виновности, греховности.

2. Чувство и идеи собственной вины или мучительные размышления о прошлых ошибках (грехах), мысли о наказании за эти поступки (сверхценные)

1. Идеи самоуничижения, самоупрёки; считает, что подвел других; испытывает ощущение, что является причиной страдания других людей, понимает чрезмерность и нездоровый характер данных размышлений, жалуется на них (навязчивые мысли)

0. Отсутствует

#### **5. Суицидальные тенденции**

4. Недавняя (в пределах месяца) суицидальная попытка (любая серьезная суицидальная попытка оценивается в 4 балла).

3. Суицидальные высказывания (мысли) или жесты.

2. Желание смерти или какие-либо мысли о возможности собственной смерти (идеи о нежелании жить), пассивные суицидальные мысли

1. Чувство, что жить не стоит; высказывания о бессмысленности или малоценности жизни.

0. Отсутствуют

#### **6. Экзистенциальные идеи**

3. Убежденность в том, что жизнь лишена смысла, подкрепляемое философскими и метафизическими доказательствами, невозможность коррекции

2. Мысли о бессмысленности жизни доминируют в сознании, но допускается иная точка зрения, возможность коррекции

1. Пессимистические размышления об отсутствии смысла жизни носят навязчивый характер, служат предметом жалоб, легко поддаются разубеждению

0. Отсутствует

#### **7. Ранняя бессонница (трудности при засыпании)**

2. Ежедневные жалобы на трудности при засыпании.

1. Жалобы на эпизодические трудности при засыпании, чтобы уснуть, требуется более получаса

0. Отсутствует

#### **8. Средняя бессонница**

2. Многократные пробуждения в течение всей ночи (любой подъем с постели ночью, за исключением посещения туалета, оценивается в 2 балла).

1. Жалуется на беспокойный сон (возбуждение и беспокойство) в течение всей ночи.

0. Отсутствует

### **9. Поздняя бессонница (ранние пробуждения)**

2. При пробуждении заснуть повторно не удастся (окончательное раннее пробуждение).

1. Просыпается рано, но снова с трудом засыпает.

0. Отсутствует

### **10. Работоспособность и активность (работа и деятельность)**

3. Отказ от работы. Неработоспособен по причине настоящего заболевания. В период пребывания в стационаре пункт оценивается в 3 балла, если больной никакой активности, кроме обычных действий по обслуживанию самого себя, не обнаруживает или испытывает трудности даже в этом (не справляется с рутинной бытовой деятельностью без посторонней помощи).

2. Существенное понижение активности и продуктивности. Уменьшение реального времени проявления активности или снижение продуктивности. В стационаре пункт оценивается в 3 балла, если больной занят какой-либо деятельностью (помощью медицинскому персоналу, хобби и др.), кроме обычных действий по обслуживанию самого себя, не менее 3 часов в день.

1. Утрата интереса к деятельности. Потеря интереса к профессиональной деятельности, работе и развлечениям, определяемая прямо по жалобам больного или косвенно по степени проявляемого им безразличия к окружающему, нерешительности и колебаниям (ощущение, что он должен заставлять себя работать или заниматься чем либо; чувство потребности в дополнительном усилии проявить активность).

0. Трудностей не испытывает

**11. Идеомоторная заторможенность (замедленность мышления и речи, нарушение способности концентрировать внимание, снижение двигательной активности)**

4. Полный ступор, мутизм

3. Выраженные трудности в беседе (длительное обдумывание вопросов, краткость ответов, неподвижная поза во время беседы).

2. Ограниченность ответов на вопросы, малый диапазон движений и мимики

1. Умеренная гипомимия, медлительность в движениях

0. Темп мышления и речи без изменений

### **12. Тревога психическая**

3. Активные жалобы на тревогу. Внешние проявления страха, панические атаки

2. Тревога, отражающаяся внешне, при отсутствии активных жалоб

1. Беспокойство по незначительным внешним причинам

0. Отсутствует

**13. Тревога соматическая** (физиологические признаки тревоги: гастроинтестинальные — сухость во рту, боли в желудке, метеоризм, диарея, диспепсия, спазмы, отрыжка; сердечно-сосудистые — сердцебиение, головные боли; дыхательные — гипервентиляция, задержки дыхания, одышка; частое мочеиспускание, повышенное потоотделение)

3. Тяжёлая, вплоть до соматических нарушений

2. Средняя

1. Слабая

0. Отсутствует

**14. Ажитация (возбуждение)**

3. Постоянно перебирает руками, заламывает руки, кусает ногти, губы, рвёт волосы. Подвижность и неусидчивость, эпизоды рапгуса

2. Беспокойные движения руками, теребление волос («игра руками, волосами»), производимые в пределах места беседы

1. Частое дыхание, кусание губ. Жалобы на тревогу, неусидчивость

0. Отсутствует.

**15. Желудочно-кишечные соматические нарушения (симптомы)**

3. Отказ от еды. Приём пищи только с упорным принуждением.

2. Утрата аппетита. При этом пациент ест самостоятельно, заставляя себя, без принуждения.

1. Жалобы на умеренное снижение аппетита или ранее не свойственную избирательность в еде

0. Отсутствуют.

**16. Расстройства сексуальной сферы (утрата либидо, менструальные нарушения)**

2. Отчетливая выраженность снижения либидо и/или менструальные нарушения; тягостное усиление полового влечения.

1. Лёгкая степень снижения полового влечения или умеренное усиление полового влечения. Незначительные нарушения менструального цикла.

0. Отсутствуют

**17. Потеря веса**

3. Значительная потеря в весе, более 5 кг, внешние признаки похудания, вплоть до кахексии.

2. Явная (со слов пациента) потеря в весе. Потеря составила 3-5 кг.

1. Вероятная потеря в весе в связи с настоящим заболеванием. Потеря веса составила от 1 до 3 кг.

0. Потери веса не наблюдалось.

**18. Усиление аппетита**

3. Значительное (более 4-5 кг за период болезни, или более 1 кг в неделю) увеличение веса, практически постоянное непреодолимое желание есть
2. Явное усиление аппетита, увеличение веса 3-4 кг за период болезни или примерно 1 кг в неделю, возможность преодоления желания приема пищи.
  1. Эпизодическое усиление аппетита, или незначительное усиление аппетита; увеличение веса составляет 1-2 кг за период болезни или 0,5 кг в неделю
  0. Увеличения веса и усиления аппетита не наблюдается

### **19. Суточные колебания состояния**

4. Ухудшение вечером
3. Ухудшение утром.
2. Ухудшение состояния утром и вечером, днём состояние нормализуется
  1. Ухудшение днем, улучшение утром и вечером
  0. Состояние не меняется (отсутствие суточных колебаний)

### **20. Интенсивность суточных колебаний**

2. Выраженные.
  1. Слабые.
  0. Состояние не меняется (суточные колебания отсутствуют).

### **21. Общесоматические симптомы**

2. Отчетливая выраженность какого-либо соматического симптома оценивается в 2 балла
  1. Ощущение тяжести в конечностях или спине; боли в спине или голове; мышечные боли. Ощущение усталости, упадка сил или утраты энергии.
  0. Отсутствуют.

### **22. Депрессивные когнитивные нарушения**

3. Невозможность сконцентрировать внимание, вследствие чего затруднено выполнение простейших действий – чтения книг и просмотра телепередач. Практически постоянные жалобы на ухудшениесообразительности, забывчивость, трудности усвоения новой информации. Невозможность выполнения повседневной профессиональной и бытовой деятельности из-за указанных нарушений.
  2. Трудности концентрации внимания, ухудшение памяти значительно затрудняют повседневную профессиональную и бытовую деятельность.
    1. При выполнении привычной профессиональной и бытовой деятельности трудности концентрации внимания отсутствуют, появляются только при выполнении сложной задачи или при выраженном утомлении, умственном перенапряжении, решении сложных интеллектуальных задач.
    0. Отсутствуют

### **23. Апатия**

3. Полное отсутствие каких-либо желаний и побуждений, бездеятельность, пассивность. Отсутствие заинтересованности в чём-либо, все поступки утрачивают внутренний смысл, совершаются лишь самые необходимые действия.

2. Умеренное снижение интереса к окружающему, безразличие, нарушение мотивации к деятельности, повседневная деятельность выполняется не в полной мере.

1. Иногда возникает снижение или потеря интереса к окружающему, для выполнения привычных действий требуются дополнительные усилия, но профессиональная и бытовая деятельность не нарушена.

0. Отсутствует

### **24. Адинамия**

3. Ощущение физической слабости выражено значительно и присутствует практически постоянно, при этом мотивация к выполнению какого-либо действия сохранена. С трудом выполняет повседневные действия, гигиенические процедуры из-за отсутствия физических сил

2. Чувство утраты физических сил и энергии выражено, но лишь умеренно влияет на исполнение повседневных обязанностей.

1. Физическое бессилие беспокоит сравнительно редко, возникает на непродолжительное время, не влияет на поведение.

0. Отсутствует.

### **25. Дисфория**

3. Выраженная раздражительность, проявляющаяся вербальной и невербальной агрессией, без критики к своему поведению

2. Раздражительность, сопровождающаяся недовольством собой и окружающими, со сдерживанием агрессии, без ее внешних проявлений, возможна аутоагрессия, есть понимание болезненности состояния

1. Жалобы на раздражительность, которая имеет навязчивый характер, сопровождается критикой и поиском помощи

0. Отсутствует.

### **26. Отношение к своему заболеванию (критичность отношения к болезни)**

2. Полное отсутствие осознания болезни. Больным себя не считает

1. Осознание болезненности состояния; признает, что болен, но связывает состояние с теми или иными внешними причинами

0. Считает себя больным депрессией. Осознает, что болен психическим расстройством, понимает необходимость лечения.

## **II. Дополнительные симптомы депрессии (выходящие за рамки собственно аффективных)**

### **1. Ипохондрические расстройства (ипохондрия)**

3. Бредовые ипохондрические идеи (ипохондрический бред).
2. Сверхценные ипохондрические идеи (ипохондрия здоровья)
1. Навязчивые мысли ипохондрического содержания

0. Отсутствуют.

### **2. Деперсонализация**

3. Тяжелая. Ощущение полной, тотальной отчуждённости своего «Я», своих мыслей, эмоций, поступков, действий. Все действия выполняются автоматически, без чувства вовлеченности.

2. Средней выраженности. Ощущение парциальной собственной изменённости и притупленности ряда эмоций.

1. Чувство собственной изменённости возникает лишь эпизодически, выражено незначительно, выявляется лишь при подробном расспросе.

0. Отсутствует

### **3. Дерезализация**

3. Ощущение изменённости окружающего, достигающей «оптического» уровня (утрата цвета, объема, нереальность, графичность, искусственность).

2. Ощущение трудновербализуемой изменённости окружающего без «оптического» искажения

1. Ощущение недостаточной эмоциональности восприятия окружающего

0. Отсутствует

### **4. Обсессивные и компульсивные расстройства**

2. Сильно выражены (тяжелые). Практически постоянные навязчивые мысли различного содержания

1. Слабо выражены (легкие).

0. Отсутствуют

### **5. Особые когнитивные расстройства, выходящие за рамки когнитивных депрессивных нарушений**

3. Частые эпизоды произвольных наплывов, путаницы мыслей, или эпизоды пустоты в голове.

2. Эпизодически произвольные наплывы мыслей, путаницы мыслей, не всегда удаётся контролировать мышление

1. Описанные нарушения беспокоят изредка, как правило после напряжённой умственной нагрузки, или сопряжены с выраженным психоэмоциональным стрессом

0. Отсутствуют

### **6. Сенестопатии**

3. Тягостные ощущения в различных частях тела, существенно влияющие на психическое состояние, нередко сопровождающиеся сверхценными ипохондрическими идеями

2. Умеренно выраженные неприятные ощущения в различных частях тела, без попыток их трактовки

1. Эпизодически возникающие ощущения в теле на высоте депрессивного состояния, выявляемые лишь при подробном расспросе

0. Отсутствуют

### **7. Конверсионные и диссоциативные (истероформные) расстройства**

3. Истерические припадки, ощущение кома в горле, онемения конечностей по типу носок и перчаток, изменение восприятия, сужение полей зрения, астазия-абазия, афония, галлюцинации воображения, бредоподобное фантазирование

2. Отдельные конверсионные нарушения (чувствительности, движений и др.) на высоте депрессивной симптоматики

1. Вышеописанные симптомы возникают лишь при эмоционально значимых событиях и отсутствуют на протяжении депрессии

0. Отсутствуют

### **8. Дисторфофобические тенденции**

3. Дисторфофобические явления носят стойкий бредовой характер, имеют место активные действия, направленные на изменение собственной внешности (пластические операции, выраженное ограничение питания, употребление слабительных и т.д.)

2. Выраженное недовольство собственной внешностью, стойкое желание ее изменить, отдельные попытки коррекции, признание чрезмерности своей точки зрения и усилий (сверхценная дисторфофобия)

1. Навязчивые мысли о своей внешней неполноценности с критическим отношением к ним

0. Отсутствуют.

### **9. Аутоагрессивное несуицидальное поведение**

4 – тяжелый физический вред (ампутация, самокастрация, глубокие порезы и т.д.), которые социально осуждаемы, имеют высокий риск смерти без экстренной медицинской помощи.

3 - выраженная степень физического вреда (шрамирование, ожоги, серьезные, но не фатальные травмы, порезы, препятствие заживлению ран), совершаются в состоянии психологического кризиса, всегда социально неприемлемы, необходима амбулаторная медицинская помощь специалиста.

2 – средняя степень физического вреда (остаются небольшие шрамы, аутоагрессия возникает ситуативно), медицинская обработка ран

осуществляется самостоятельно, социальная приемлемость неоднозначна.

1 – малая степень физического вреда (легкие царапины, уколы, расчесы, экскориации), возможна социальная приемлемость, отсутствует потребность в медицинской помощи).

0 – отсутствие аутоагрессии.

**10. Бредовые расстройства неаффективного типа (неконгруентные)**

2. Бредовые идеи отношения и преследования присутствуют большую часть времени. Вербальные галлюцинации императивного или угрожающего характера.

1. Диффузная подозрительность, растерянность, страх; эпизодические неразвернутые идеи отношения и преследования.

0. Отсутствуют



**115522, Москва, Каширское шоссе, 34**

**+7 495 109-03-93**

**[www. psychiatry.ru](http://www.psychiatry.ru); [www.ncpz.ru](http://www.ncpz.ru)**

**e-mail: [ncpz@ncpz.ru](mailto:ncpz@ncpz.ru)**