

Когнитивная дисфункция при депрессии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга: опыт применения Вортиоксетина (Бринтелликс)

Житкова Ю.В.¹, Хасанова Д.Р.^{1,2}

¹ ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань

² ГОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет», Росздрава

Резюме. На небольшой популяции пациентов среднего и пожилого возраста с депрессией, развившейся на фоне хронической ишемии головного мозга, исследовано действие вортиоксетина (Бринтелликс) на состояние когнитивных функций и симптомы депрессии. Пациенты принимали вортиоксетин в дозе 10 мг в течение 6 месяцев. Вортиоксетин одинаково хорошо устранял когнитивную дисфункцию и депрессивную симптоматику у пациентов обеих возрастных групп. Когнитивная ремиссия, а также отсутствие рецидива депрессии сохранялись на протяжении 6 месяцев после отмены терапии. Вортиоксетин показал хорошую переносимость и безопасность на исследуемой популяции больных.

Cognitive dysfunction in elderly patients with depression based on chronic brain ischemia: vortioxetine (Brintellix) experience

Zhitkova Yu.V.¹, Hasanova D.R.^{1,2}

¹ Interregional Clinical and Diagnostic Center, Kazan, Russia

² Kazan State Medical University, Ministry of Health of Russia, Kazan, Russia

Summary. The effect of Vortioxetine (Brintellix) on the condition of cognitive functions and depression symptoms has been studied on a small population of middle aged and elderly patients with depression developed on the background of chronic brain ischemia. Patients were taking Vortioxetine in the dose of 10 mg during 6 months. Vortioxetine eliminated both cognitive dysfunction and symptoms of depression in patients of both age groups. Cognitive remission as well as absence of relapses continued within 6 months after medication cancellation. Vortioxetine showed a good acceptability and safety in the study population.

Депрессия — чрезвычайно распространенное страдание, которым, по данным ВОЗ, в настоящее время болеют 350 миллионов человек [69]. По показателю DALYs (disability-adjusted life years — DALYs), оценивающим глобальное бремя заболевания, к 2030 году депрессия займет первое место, как причина утраты трудоспособности и продуктивных дней жизни [76]. Поэтому, несомненно, депрессия является приоритетной проблемой здравоохранения. Помимо снижения настроения, базовыми симптомами депрессии являются когнитивные нарушения, представленные трудностями концентрации внимания и сосредоточения, нерешительностью, замедленностью мышления, сложностью воспроизведения информации и планирования [26]. Когнитивные симптомы депрессии присутствуют до 94% времени во время депрессивного эпизода [21, 22], занимают второе место по продолжительности среди других симптомов депрессии [21], развиваются у 83% пациентов уже во время первого депрессивного эпизода [60] и в значительной степени нарушают профессиональное и социальное функционирование [9, 12, 21, 30, 33, 49].

Большинство пациентов определяют когнитивные нарушения как наиболее проблемные проявления депрессии, мешающие функциональному

восстановлению [73]. Однако, клиническая значимость когнитивных нарушений при депрессии не ограничивается трудностями в профессиональной и социальной жизни. Это самые устойчивые к лечению симптомы, персистирующие до 44% времени после достижения ремиссии, когда настроение улучшается [21]. По литературным данным, когнитивные симптомы наблюдались у 71% пациентов, респондеров циталопрама, давших ответ на лечение депрессии [50]. Пациенты с когнитивной дисфункцией продолжают страдать от нарушения повседневного функционирования в течение почти 6 месяцев после достижения ремиссии и выписки из стационара [36,58].

В чем опасность присутствия остаточных когнитивных симптомов депрессии? Оказывается, резидуальные когнитивные симптомы — предвестники раннего рецидива депрессии и большей ее продолжительности. У таких пациентов в течение 15 месяцев после ремиссии рецидив возникает в 3 раза чаще [29, 40, 59]. В связи с этим, огромное количество публикаций последних лет посвящено поиску нейробиологических основ когнитивных нарушений при депрессии, да и самой депрессии. Одним из главных научных направлений в этой области является изучение механизмов нейрональной пластичности, нарушение ра-

боты которой лежит в основе многих нейropsychиатрических заболеваний, в том числе, депрессии. Долгое время самой популярной теорией происхождения депрессии считалась теория дисбаланса биогенных аминов, снижение их продукции или биодоступности для клеток мозга. Однако, особенности механизма действия самих антидепрессантов опровергают эти утверждения. Диссоциация между сроками наступления терапевтического эффекта от антидепрессантов и уровнем серотонина в мозге свидетельствует о том, что дело не в самих биогенных аминах, а в их способности влиять на активность нейронов, модулировать работу нейрональных генов и влиять на процессы пластичности мозга, что во временном отношении является более долгим процессом.

Получено множество свидетельств положительного влияния антидепрессантов на процессы нейрогенеза [13, 20, 41, 55]. По всей вероятности, нарушение нейрональной пластичности, связанное с нейродегенеративным процессом, вносит решающий вклад в патогенез депрессии, что позволило признать большое депрессивное расстройство умеренно выраженным нейродегенеративным заболеванием [2]. Многочисленные исследования показали структурные изменения вещества мозга при депрессии, главным образом, гиппокампа, дорсолатеральной лобной коры, орбитофронтальной коры, поясной извилины, височной доли, коррелирующие со стажем, тяжестью симптомов и возрастом начала заболевания [1, 10, 11, 14, 28, 34, 35, 39, 42, 44, 65, 68, 74].

Самым крупномасштабным проектом в этой области явилось исследование ENIGMA, проведенное в 20 странах мира на огромной выборке пациентов с большим депрессивным расстройством и здоровой группе контроля, подтвердившее предположение об истончении серого вещества различных областей коры головного мозга у больных депрессией, которое прогрессирует по мере повторения эпизодов депрессии и ее продолжительности [65]. Возможным объяснением структурных изменений гиппокампа и других областей мозга при депрессии является стресс-индуцированная биохимическая аномалия гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси с длительным воздействием повышенного уровня глюкокортикоидов, рецепторы к которым широко представлены в гиппокампе [62, 66, 67, 71]. Выделение глюкокортикоидов в кровоток контролируется гиппокампом по механизму отрицательной обратной связи [43]. Повышенный уровень глюкокортикоидов угнетает выделение нейротрофических факторов, прежде всего BDNF, что способствует клеточной атрофии и гибели клеток внутри гиппокампа [43, 71]. В онтогенезе нервной системы зрелая форма белка (mBDNF) регулирует деление нейронов, их миграцию, дифференцировку и установление межклеточных контактов, в то время как незрелая форма белка (proBDNF) регулирует запуск апоптоза [6, 16]. Снижение уровня BDNF приводит к утрате контроля над процессами пролиферации

и дифференцировки нейронов, нарушению нейротрансмиссии и развитию нейродегенерации [6, 32, 77]. Таким образом, связь депрессии с нейродегенеративным процессом гораздо теснее, чем это изначально предполагалось. Кроме того, в недавнем исследовании, проведенном на китайцах, страдающих большим депрессивным расстройством, обнаружено два генетических локуса SIRT1 и LHPF, связанных с развитием тяжелой депрессии и, вероятно, эти гены имеют связь с жизнедеятельностью митохондрий [19]. Этот факт представляет особый интерес в свете митохондриальной теории старения и развития болезни Альцгеймера, которая в последние годы получает все большую доказательность. Митохондрии стареющих нейронов деполяризованы и из-за совокупного окислительного повреждения менее эффективно справляются с динамической Ca^{2+} . Возрастные дефекты митохондриальной функции с нарушением кальциевого гомеостаза — одна из вероятных причин повышенной уязвимости нейронов к болезни Альцгеймера и один из ключевых и ранних процессов этого заболевания, предшествующий появлению амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков [3, 8, 23, 24]. Это еще больше сближает депрессию с нейродегенеративным процессом и дает возможное объяснение развитию когнитивной дисфункции в структуре депрессии.

Особую актуальность для неврологической практики имеют депрессии, развивающиеся на фоне цереброваскулярного заболевания, для которого когнитивные нарушения являются обязательным симптомом. Коморбидность депрессии и хронической ишемии головного мозга (ХИГМ) достигает 40%-70% [5, 18, 25, 27]. Присоединение ишемического фактора значительно осложняет течение депрессии и когнитивных проявлений за счет реорганизации межнейрональных связей, изменения эффективности функционирующих синапсов, реорганизации функционально активных синапсов, что оказывается недостаточным для оптимального обеспечения процессов пластичности и эффективной межнейронной интеграции [4,7]. Учитывая все вышеизложенное, новой целью терапии депрессии стало не просто функциональное выздоровление, но и достижение когнитивной ремиссии [15, 51, 73].

Среди целого ряда исследований, проведенных за последние 10 лет, направленных на поиск прокогнитивных средств у пациентов с депрессией, наиболее убедительные и научно обоснованные данные были получены в отношении вортиоксетина (Бринтелликс) [52, 56]. Препарат модулирует серотонинергическую активность ЦНС путем ингибирования обратного захвата серотонина, проявляет антагонизм по отношению к серотониновым рецепторам 5-HT₃, 5-HT₇ и 5-HT_{1D}, является агонистом 5-HT_{1A} и частичным агонистом 5-HT_{1B}-рецепторов [46, 47]. Таким образом, он модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, прежде всего, в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофами-

новой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической системах, с чем связывают его антидепрессантную, антитревожную активность, а также улучшение когнитивных функций, памяти и обучения на фоне его приема [46, 47]. Положительное влияние вортиоксетина на когнитивные функции показано в ряде исследований, при этом оно было связано не только с редукцией депрессивной симптоматики, а с прямым прокогнитивным эффектом [38, 48, 53, 72]. Интересно, что вортиоксетин не влияет на процессы реполяризации сердечной мышцы и не оказывает клинически значимого эффекта на интервалы QT, QTc, PR и QRS, что важно учитывать в лечении депрессии у пациентов с текущей сосудистой патологией [75]. Кроме того, вортиоксетин имеет минимум межлекарственных взаимодействий, т. к. не влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся через цитохром P450 [70], а также хорошо сочетается с аспирином и варфарином, не влияя на МНО [46, 47]. Прямое сравнительное исследование с агомелатином показало не только превосходство по эффективности у пациентов с большим депрессивным расстройством, ранее не ответивших должным образом на адекватную терапию текущего депрессивного эпизода целым рядом препаратов из группы СИОЗС и ИОЗСН, но и сопоставимую переносимость [57]. Доля больных, досрочно завершивших исследование в связи с нежелательными явлениями была низкой в обеих терапевтических группах [57].

Данные об эффективности вортиоксетина в лечении связанных с депрессией когнитивных нарушений, хорошей противорецидивной активности [17], удовлетворительной переносимости и безопасности при применении у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, а также, у пожилых [38], легли в основу настоящего исследования.

Цели исследования: 1. Оценка динамики когнитивных нарушений у пациентов разных возрастных групп с депрессией при ХИГМ на фоне терапии вортиоксетинном.

2. Оценка безопасности и переносимости вортиоксетина у пациентов с ХИГМ.

Критерии включения:

1. Взрослые пациенты с депрессией, развившейся на фоне ХИГМ

2. Пациенты с исходным баллом по шкале MADRS не ниже 20.

Критерии исключения:

1. Пациенты с высоким риском суицидальных идей: 3 и более баллов по шкале C-SSRS

2. Пациенты с деменцией: ≤ 27 баллов по шкале MMSE и ≤ 17 баллов по шкале FAQ на визите включения в исследование.

3. Пациенты, имеющие другие (не связанные с деменцией) барьеры коммуникации, затрудняющие проведение нейропсихологической оценки и комплаентность (тяжелый неврологический дефицит, декомпенсированные сопутствующие заболевания).

4. Любые другие, не перечисленные выше обстоятельства, препятствующие соблюдению протокола исследования.

5. Пациенты, принимающие в настоящее время или менее чем за 2 недели до включения в исследование психотропные препараты (для флуоксетина не менее 5 недель).

6. Пациенты, принимающие мемантин, ингибиторы холинэстеразы, цитиколин, актовегин, церебролизин, холина альфосцерат или препараты гинкго билоба, а также другие не перечисленные выше препараты, влияющие на нейрональную пластичность на протяжении всего периода наблюдения.

Пациенты и методы. В исследование включено 54 пациента с депрессией на фоне ХИГМ. Согласно критериям включения/исключения и с учетом возрастных когнитивных особенностей пациенты рандомизированы в две группы: группа лечения №1, включающая 23 пациента (9 мужчин и 14 женщин) в возрасте до 65 лет (средний возраст $57 \pm 5,2$ лет) и, группа лечения №2, включающая 31 пациента (13 мужчин и 18 женщин) в возрасте 65 лет и старше (средний возраст $72 \pm 6,1$). Диагноз ХИГМ основывался на данных жалоб пациентов, анамнестических сведений о наличии клинически актуального сосудистого заболевания (главным образом, гипертонической болезни и церебрального атеросклероза), данных неврологического осмотра и нейровизуализации (средний балл по шкале Fazekasv обеих группах составил $2,2 \pm 0,6$). Диагноз депрессии выставлялся на основании критериев МКБ-10. Симптомы депрессии оценивались по шкале Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), позволяющей оценить тяжесть депрессии и показавшей статистическую надежность на небольших выборках.

Когнитивная сфера и социальные навыки пациентов оценивались последующим шкалам: тест замены цифровых символов DigitSymbolSubstitutionTest (DSST), являющийся субтестом шкалы Векслера и оценивающий в основном скорость обработки информации, исполнительные функции и внимание; тест Рея на слухоречевое заучивание Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), применяемый для изучения вербальной памяти, заучивания и процесса удержания информации, а также субъективной организации памяти; опросник самооценки памяти McNair и Kahn, позволяющий провести количественную самооценку когнитивных функций [54]; опросник функциональной активности (FAQ) (учитывались только ограничения повседневной активности, связанные с когнитивным дефицитом) [61]. Шкала MMSE использовалась только, как критерий исключения тяжелого когнитивного дефицита на этапе включения в исследование. Для оценки общего клинического впечатления о тяжести заболевания и эффективности лечения использована шкала Clinical Global Impression-Severity (CGI-S) и Clinical Global Impression-Improved (CGI-I) [31]. Для оценки потенциального риска суицида использована колум-

бийская шкала серьезности суицидальных намерений Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) [63]. Для единообразия клинической оценки выбор шкал основывался на данных об используемых оценочных инструментах в предшествующих исследованиях, изучающих эффективность вортиоксетина [37,48,53].

Все пациенты получали вортиоксетин (Бринтелликс) в дозе 5 мг в течение 1 недели, затем в дозе 10 мг в течение 6 месяцев. Период наблюдения составил 12 месяцев. Оценка клинических проявлений депрессии, состояния когнитивной сферы, повседневного функционирования, суицидального риска и общего клинического впечатления по указанным выше шкалам проводились на визите включения в исследование, на 3 и 6 месяцах лечения, а также на заключительном этапе наблюдения через 12 месяцев от начала терапии. При выполнении теста RAVLT для каждого обследования использовались разные списки слов для исключения эффекта «научения». Оценка нежелательных эффектов проводилась по шкале Udvalg for Kliniske Undersogelser Scale (UKU) [45].

Результаты обработаны статистически при помощи программы Microsoft Excel 7.0 и пакета прикладных программ Statistika 6.0. При нормальном распределении сравнительный анализ между группами проводили при помощи критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Рассчитывали среднее значение и стандартное отклонение, а также ошибку среднего. При отсутствии нормального распределения рассчитывали медианы, 1-й и 3-й квартили. Сравнение между группами осуществляли с использованием критерия Манна — Уитни.

Результаты. Средний балл по шкале MADRS в группе №1 и группе №2 на этапе включения в исследование составил $27,3 \pm 2,2$ и $29,2 \pm 3,4$ балла соответственно. Исходный суицидальный риск составил в группе №1 $0,8 \pm 0,2$, в группе №2 — $0,8 \pm 0,5$ баллов. Все пациенты активно предъявляли жалобы на когнитивное снижение, представленное нарушением внимания, трудностями концентрации и сосредоточения, нарушением планирования и решения повседневных задач, затрудняющих бытовую и профессиональную деятельность. Исходно у всех пациентов выявлялось снижение скорости мышления по шкале DSST и процессов заучивания и запоминания информации по шкале RAVLT, более выраженные у пациентов группы №2. Количество баллов по шкале самооценки памяти McNair и Kahn составило в группе №1 $77,5 \pm 7,3$ баллов, в группе №2 — $82,0 \pm 6,4$ балла (при норме ≤ 43 балла). Согласно опроснику функциональной активности FAQ, у всех пациентов наблюдалось нарушение повседневного функционирования, проявляющееся в основном трудностями в выполнении финансовых операций, контроле в выполнении поступления денег и расходов, заполнении финансовых документов, трудностями контроля за приемом лекарств: средний балл по шкале в группе №1 — $10,4 \pm 3,7$, в группе №2 — $11,8 \pm 3,2$. Глобальная оценка клинического впечатления об

исходной тяжести заболевания по шкале CGI-S была приближена к умеренно выраженным психическим нарушениям: средний балл по шкале в группе №1 составил $3,7 \pm 0,63$ и $3,8 \pm 0,51$ в группе №2.

Анализ эффективности лечения продемонстрировал значительное улучшение показателей когнитивного функционирования пациентов в сравнении с исходным уровнем в обеих исследуемых группах. Статистические различия от исходного уровня ($p \leq 0,05$) регистрировались по всем оценочным шкалам уже на 3 месяце лечения, достигая наилучших показателей к концу курса терапии. Контрольная оценка через 12 месяцев наблюдения показала отсутствие значимых различий когнитивных показателей в сравнении с периодом завершения лечения: среднее количество правильных символов по DSST на 6-м месяце лечения в группе №1 $165,7 \pm 5,7$, в группе №2 — $55,3 \pm 7,2$ ($p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем); среднее общее количество заученных слов по RAVLT в группе №1 $49,8 \pm 3,3$, в группе №2 $48,7 \pm 2,6$; на 12 месяце наблюдения в группе №1 средний балл по DSST — $66,2 \pm 6,0$, в группе №2 — $55,6 \pm 6,6$; средний общий балл по RAVLT в группе №1 — $50,1 \pm 2,4$ и в группе №2 — $48,5 \pm 3,1$ ($p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем). Данные субъективной оценки пациентами когнитивных показателей ассоциировались с данными других шкал.

По показателям шкал, отражающих тяжесть депрессивной симптоматики, также регистрировались значимые отличия от исходного уровня. Изменение общего балла по шкале MADRS и показатели баллов по шкале CGI-S статистически отличались от фоновых на 3 месяце лечения и улучшились к концу лечения. 56% пациентов из группы №1 и 45% пациентов из группы №2 на 3 месяце лечения и 99% и 98% пациентов, соответственно, на 6 месяце лечения расценили свое самочувствие, как полное отсутствие симптомов депрессии, сопоставимое с состоянием до начала болезни.

При контрольном обследовании через 12 месяцев рецидива депрессии не было: средний балл по MADRS на 6-м месяце лечения в группе №1 — $9,7 \pm 3,1$, в группе №2 — $10,1 \pm 2,7$ ($p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем); на 12 месяце наблюдения в группе №1 средний балл по MADRS — $9,9 \pm 2,8$, в группе №2 — $10,3 \pm 3,0$ ($p < 0,05$ при сравнении с исходным уровнем). Увеличения суицидального риска за время лечения не зарегистрировано.

За время наблюдения самым частым связанным с лечением побочным эффектом была тошнота: доля пациентов с тошнотой в группе лечения №1 составила 32%, в группе лечения №2 — 35%. По причине тошноты и рвоты 2 пациента из группы №1 выбыло из исследования в течение первых 2 недель лечения. Один пациент из группы №2 в начале выбыл из исследования на 5-й день терапии по причине тошноты, однако, через 2 недели возобновил прием препарата. После повторного начала терапии тошнота появилась, но смягчилась,

что позволило пациенту продолжить лечение. Повышение дозы до 10мг не привело к существенному усилению тошноты, а через 3 недели терапии тошнота полностью исчезла, и пациент успешно завершил исследование. Головная боль, связанная с лечением, регистрировалась у 5% пациентов группы №1 и у 7% пациентов группы №2. Серьезных нежелательных явлений (декомпенсации сопутствующих или появления новых соматических заболеваний, острых сердечно-сосудистых событий, госпитализаций, хирургического лечения) наблюдалось.

Обсуждение. Несмотря на то, что в настоящем исследовании не оценивалось прямое прокогнитивное действие вортиоксетина с расчетом композитного z-балла, представляющего собой равно взвешенную сумму показателей DSST и RAVLT, и не делалась поправка на разграничение когнитивного функционирования и симптомов депрессии, как это было показано в предыдущих исследованиях [48,53], динамика баллов по показателям двух основных когнитивных шкал демонстрирует значимое когнитивное улучшение с сохранением эффекта в течение 6 месяцев после окончания терапии. Показатели когнитивного функционирования к концу лечения в обеих группах пациентов были приближены к возрастной норме. Этот факт приобретает особое значение в свете коморбидности депрессии с церебральным ишемическим процессом у наблюдаемой популяции пациентов, который, как известно, сам по себе приводит к нарушению когнитивных функций. Полученные данные косвенно указывают на роль нейротрансмиттерных систем, прежде всего серотониновой, в тонких

механизмах настройки когнитивных функций и влияние их сбалансированной работы на процессы нейрональной пластичности. По всей вероятности, модулирующий работу межнейрональных и межсинаптических связей прокогнитивный эффект вортиоксетина способен частично преодолеть реорганизационное влияние ишемического процесса. Субъективная оценка пациентами своих когнитивных функций, а также динамика повседневного функционирования свидетельствуют о достижении когнитивной ремиссии в соответствии с современными представлениями о качестве лечения депрессии. Когнитивное функционирование достоверно улучшалось у пациентов обеих возрастных групп, что говорит об эффективности применения вортиоксетина не просто в условиях ишемии мозга, но, и на фоне возрастного ослабления нейрональной трансмиссии. Депрессивные симптомы также одинаково хорошо устранялись у пациентов обеих возрастных групп и, при контрольной оценке через 12 месяцев наблюдения рецидива депрессии не отмечено. За время лечения вортиоксетином зарегистрировано незначительное число связанных с лечением нежелательных эффектов, не оказывающих значимого влияния на комплаентность.

Выводы. 1. Лечение вортиоксетином пациентов среднего и пожилого возраста с депрессией, развившейся на фоне ХИГМ, оказывает эффективное и продолжительное улучшение когнитивного функционирования.

2. Вортиоксетин показал хорошую переносимость и безопасность у пожилых пациентов с депрессией и ХИГМ.

Литература

1. Аведисова А.С. Нейропластичность и патогенез депрессии: новые данные // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2004. — Т.6. — № 6. — С.312-314.
2. Афтанас Л.И. Депрессия и нейродегенерация: новые стратегии диагностики и терапии // Наука и зпрых рук. — 2017. — №1. — С. 41-49.
3. Безпрозванный И.Б. Система кальциевой сигнализации при нейродегенерации // Астана-турае. — 2010. — Т.2. — С.80-88.
4. Боголепов Н.Н. Закономерности реализации механизмов синаптогенеза в коре большого мозга взрослых крыс после кратковременной тотальной остановки системного кровотока / Боголепов Н.Н., Семченко В.В., Степанов С.С. // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга. — М. — 2005. — С.51—54.
5. Гусев Е.И., Боголепова А.Н. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. Методические рекомендации Департамента здравоохранения г. Москвы. — 2008. — №35. — 28с.
6. Рудницкая Е.А., Колосова Н.Г, Стефанова Н.А. Анализ вклада изменения нейротрофического обеспечения в развитие признаков болезни Альцгеймера у крыс OXYS // Биохимия. — 2017. — Т.82(3). — С.460-469.
7. Семченко В.В., Степанов С.С., Боголепов Н.Н. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). — Омск.: Омская областная типография. — 2008. — 408с.
8. Угрюмов М.В. От генома до целостного организма. Научный мир. — 2014. — 520с.
9. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition. DSM-5. Washington DC: American Psychiatric Publishing. — 2013.
10. Ballmaier M., Narr K.L., Toga A.W. et al. Hippocampal morphology and distinguishing late-onset from early-onset elderly depression // Am J Psychiatry. — 2008. — Vol.165. — P.229-237.
11. Belmaker, R.H., Agam, G. Major depressive disorder // N. Engl. J. Med. — 2008. — Vol.358. — P.55-68.
12. Biringer E, Arvid R, Anders L. A review of modern antidepressants' effects on neurocognitive function // Curr Psychiatry Rev. — 2009. — Vol.5. — P.164-174.
13. Boldrini M., Underwood M.D., Hen R. et al. Antidepressants increase neural progenitor cells in

- the human hippocampus // *Neuropsychopharmacology*. — 2009. — Vol.34. — P. 2376-2389.
14. Bora E., Harrison B.J., Davey, C.G. et al. Meta-analysis of volumetric abnormalities in cortico-striatal-pallidal-thalamic circuits in major depressive disorder // *Psychol. Med.* — 2012. — Vol.42. — P. 671-681.
 15. Bortolato B., Miskowiak K.W., Köhler C. A. et al. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression? // *BMC Medicine*. — 2016. — Vol. 14(9). — doi10.1186/s12916-016-0560-3
 16. Bothwell M. NGF, BDNF, NT3 and NT4 // *Handb Exp Pharmacol.* — 2014. — Vol.220. — P. 3-15. doi: 10.1007/978-3-642-45106-5_1
 17. Boulenger J-P., Loftb H., Olsen C. K. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder // *International Clinical Psychopharmacology*. — 2014. — Vol.29. — P. 138-149.
 18. Burvill P.W., Johnson G.A., Jamrozik K.D. et al. Prevalence of depression after stroke: the Perth Community Stroke Study // *Br J Psychiatry*. — 1995. — Vol.166. — P. 320-327.
 19. Cai N., Bigdeli T., Kretzschmar W. et al. Sparse whole-genome sequencing identifies two loci for major depressive disorder // *Nature*. — 2015. — Vol.523. — P. 588-591.
 20. Cattaneo A., Bocchio-Chivetto L., Zanardini R. et al. Reduced peripheral brain-derived neurotrophic factor mRNA levels are normalized by antidepressant treatment // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2010. — Vol. 13. — P. 103-108.
 21. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study // *Psychol Med.* — 2011. — Vol.41. — P. 1165-1174.
 22. Chen L.S., Eaton W.W., Gallo J.J. et al. Empirical examination of current depression categories in a population-based study: Symptoms, course, and risk factors // *Am J Psychiatry*. — 2000. — Vol.157. — P. 573-580.
 23. Demuro A., Min E., Kaye R. et al. Calcium Dysregulation and Membrane Disruption as a Ubiquitous Neurotoxic Mechanism of Soluble Amyloid Oligomers // *The Journal of biological chemistry*. — 2005. — Vol.280. — №17. — P. 17294-17300.
 24. Demuro A., Smith M., Parker I. Single-channel Ca²⁺ imaging implicates Aβ₁₋₄₂ amyloid pores in Alzheimer's disease pathology // *J. Cell Biol.* — 2011. — Vol. 195. — №3. — P. 515-524
 25. Eastwood M.R., Rifat S.L., Nobbs H., et al. Mood disorder following cerebrovascular accident // *Br J Psychiatry*. — 1989. — Vol.154. — P. 195-200.
 26. Fava M. Pharmacological approaches to the treatment of residual symptoms // *J Clin Psychiatry*. — 2006. — Vol.20. — P. 29-34.
 27. Fedoroff J.P., Starkstein S.E., Parikh R.M. et al. Are depressive symptoms non-specific in patients with acute stroke? // *Am J Psychiatry*. — 1991. — Vol.148(9). — P. 1172-1176.
 28. Frodl, T., O'Keane, V. How does the brain deal with cumulative stress? A review with focus on developmental stress, HPA axis function and hippocampal structure in humans // *Neurobiol. Dis.* — 2013. — Vol.52. — P. 24-37.
 29. Gotlib I.H., Joormann J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions // *Annu Rev Clin Psychol.* — 2010. — Vol.6. — P. 285-312.
 30. Gualteri C.T., Johnson L.G., Benedict K.B. Neurocognition in depression: patients on and off medication versus healthy comparison subjects. // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* — 2006. — Vol.18. — P. 217-225.
 31. Guy W. *Clinical Global Impressions. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology* // Rockville, MD: U.S. Department of Health, Education, and Welfare; Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration; National Institute of Mental Health; Psychopharmacology Research Branch; Division of Extramural Research Programs. — P. 218-222.
 32. Hall J.R., O'Bryant S.E., Johnson L. et al. Depression and Brain-Derived Neurotrophic Factor Levels in Alzheimer Disease // *Neuroscience & Medicine*. — 2011. — Vol.2. — P. 43-47.
 33. Hammar A, Ardal G. Cognitive functioning in major depression — a summary // *Front Hum Neurosci.* — 2009. — Vol.3. — P. 26.
 34. Heiden A., Kettenbach J., Fischer P. et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression // *J Psychiatr Res.* — 2005. — Vol.39(3). — P. 285-293.
 35. Hickie I., Naismith S., Ward P.B. et al. Reduced hippocampal volumes and memory loss in patients with early- and late-onset depression // *Br J Psychiatry*. — 2005. — Vol.186. — P. 197-202.
 36. Jaeger J., Berns S., Uzelac S. et al. Neurocognitive deficits and disability in major depressive disorder // *Psychiatry Res.* — 2006. — Vol.145. — P. 39-48.
 37. John E.H., Lophaven S., Olsen C.K. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine? // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. — 2016. — Vol.19(10). — P. 1-6.
 38. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 2012. — Vol. 27. — №4. — P. 215-223.
 39. Kempton M.J., Salvador Z., Munafò M.R. et al. Structural neuroimaging studies in major depressive disorder: meta-analysis and comparison with bipolar disorder // *Arch Gen Psychiatry*. — 2011. — Vol.68. — P. 675-690.
 40. Kessing L.V. Course and cognitive outcome in major affective disorders // *Danish Medical Journal*. — 2015. — Vol.62(11). — P. 51-60.
 41. Klomp A., Vaclavu L., Meerhoff G.F. et al. Effects of Chronic Fluoxetine Treatment on Neurogenesis and Tryptophan Hydroxylase Expression in Adolescent and Adult Rats // *PLoS ONE*. — 2014. — Vol.9(5). — e97603. doi:10.1371/journal.pone.0097603

42. Koolschijn P.C., van Haren N.E., Lensvelt-Mulders G.J. et al. Brain volume abnormalities in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies. // *Hum Brain Mapp.* — 2009. Vol. 30. — P. 3719–3735.
43. Kunugi H., Hori H., Adachi N. et al. Interface between hypothalamic-pituitary-adrenal axis and brain-derived neurotrophic factor in depression. // *Psychiatry Clin Neurosci.* — 2010. — Vol. 64(5). P. 447–459.
44. Li L., Ma N., Li Z. et al. Prefrontal white matter abnormalities in young adult with major depressive disorder: a diffusion tensor imaging study. // *Brain Res.* — 2007. — Vol. 1168. — P. 124–128.
45. Lingjaerde O., Ahlfors U.G., Bech P. et al. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients // *Acta Psychiatr Scand Suppl.* — 1987. — Vol. 334. — P. 1–100.
46. Lundbeck H. Brintellix™ (vortioxetine hydrobromide tablets): US prescribing information // 2013. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204447s000lbl.pdf. Accessed 20 June 2014.
47. Lundbeck H. Brintellix™ (vortioxetine tablets): EU summary of product characteristics. // 2014. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf. Accessed 20 June 2014.
48. Mahableshwarkar A., Zajecka J., Jacobson W. et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder // *Neuropsychopharmacology.* — 2015. — Vol. 40(8). — P. 2025–2037.
49. Marazziti D., Consoli G., Picchetti M. et al. Cognitive impairment in major depression // *Eur J Pharmacol.* — 2010. — Vol. 626. — P. 83–86.
50. McClintock S.M., Husain M.M., Wisniewski S.R. Residual Symptoms in Depressed Outpatients Who Respond by 50% But Do Not Remit to Antidepressant Medication // *J Clin Psychopharmacol.* — 2011. — Vol. 31. — P. 180–186.
51. McIntyre R.S. Using measurement strategies to identify and monitor residual symptoms // *J Clin Psychiatry.* — 2013. — Vol. 74(2). — P. 14–18.
52. McIntyre R.S., Xiao H.X., Syeda K. et al. The prevalence, measurement and treatment of the cognitive dimension/domain in major depressive disorder // *CNS Drugs.* — 2015. — Vol. 29. — P. 577–589.
53. McIntyre R.S., Lophaven S., Olsen C.K. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2014. — Vol. 17(10). — P. 1557–1567. doi:10.1017/S1461145714000546.
54. McNair D., Khan R. J. Self-assessment of cognitive deficit in geriatric psychopharmacology / T. Crook, S. Ferris, R. Bartus R. — New Canaan, CT: Mark Powley Associates Inc., 1983. — P. 137–143.
55. Mendez-Davida I., Henb R., Gardier A.M. et al. Adult hippocampal neurogenesis: An actor in the antidepressant-like action // *Annales Pharmaceutiques Françaises.* — 2013. — Vol. 71. — P. 143–149.
56. Miskowiak K.W., Ott C.V., Petersen J.Z. et al. Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field // *European Neuropsychopharmacology.* — 2016. — Vol. 26. — P. 1845–1867.
57. Montgomery S.A., Nielsen R.Z., Poulsen L.H. et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin–noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. // *Hum Psychopharmacol Clin Exp.* — 2014. — Vol. 29. — P. 470–482.
58. Papakostas G.I. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice // *J Clin Psychiatry.* — 2014. — Vol. 75. — P. 8–14.
59. Paykel E.S., Ramana R., Cooper Z. et al. Residual symptoms after partial remission — an important outcome in depression. // *Psychological Medicine.* — 1995. — Vol. 25. — P. 1171–1180.
60. Pettit J.W., Lewinsohn P.M., Joiner T.E. Propagation of major depressive disorder: relationship between first episode symptoms and recurrence // *Psychiatry Res.* — 2006. — Vol. 141. — P. 271–278.
61. Pfeffer R.I., Kurosaki T.T., Harrah C.H. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community // *J Gerontol.* — 1982. Vol. 37. — P. 323–329.
62. Pittenger C. Disorders of memory and plasticity in psychiatric disease. // *Dialogues Clin Neurosci.* — 2013. — Vol. 15(4). — P. 455–463.
63. Posner K., Brown G.K., Stanley B. et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. // *The American Journal of Psychiatry.* — 2011. — Vol. 168 (12). — P. 1266–1277.
64. Ries M.L., Wichmann A., Bendlin R.B. et al. Posterior cingulate and lateral parietal gray matter volume in older adults with depressive symptoms // *Brain Imaging Behav.* — 2009. Vol. 3. — P. 233–239.
65. Schmaal L., Hibar D.P., Sämann P.G. et al. Cortical abnormalities in adults and adolescents with major depression based on brain scans from 20 cohorts worldwide in the ENIGMA Major Depressive Disorder Working Group // *Mol. Psychiatry.* — 2016. — Vol. 21. — P. 806–812.
66. Sheline, Y.I. Depression and the hippocampus: cause or effect? // *Biol. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 70. — P. 308–309.
67. Sheline Y.I., Price J.L., Yan Z. et al. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2010. — Vol. 107. — P. 11020–11025.
68. Shen Z., Cheng Y., Yang S. et al. Changes of grey matter volume in first-episode drug-naive adult major depressive disorder patients with different age-

- onset // *NeuroImage: Clinical* — 2016. — №12. — P. 492–498.
69. Smith K. *Mentalhealth: A world of depression. A global view of the burden caused by depression* // *Nature*. — 2014. — Vol.515. — P. 180–181.
70. Spina E, de Leon J. *Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics* // *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. — 2014. — Vol.10(5). — P. 721–746.
71. Srinivasan S., Shariff M., Bartlett S.E. *The role of the glucocorticoids in developing resilience to stress and addiction* // *Frontiers in Psychiatry*. — 2013. — Vol 4. — Article 68. — doi: 10.3389/fpsy.2013.00068
72. Theunissen E.L., Street D., Hojer A.M. et al. *A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition* // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2013. — Vol.93. — №6. — P. 493–501.
73. Trivedi M.H., Greer T.L. *Cognitive dysfunction in unipolar depression: Implications for treatment* // *J. of Affective disorders*. — 2014. — Vol.152–154. — P. 19–27.
74. Videbech, P., Ravnkilde, B. *Hippocampal volume and depression: a meta-analysis of MRI studies*. // *Am. J. Psychiatry*. — 2004. — Vol.161. — P. 1957–1966.
75. Wang Y., Nomikos G.G., Karim A. et al. *Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: results of a thorough QT/QTc study* // *Clin. Pharmacol. Drug Dev.* — 2013. — Vol. 2. — №4. — P. 298–309.
76. WHO Report by Secretariat. — 2011. Available at: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_filrs/EB130_9-en.pdf
77. Yoshii A., Paton C.M. *Postsynaptic BDNF-TrkB signaling in synapse maturation, plasticity and disease*//*Dev. Neurobiol.* — 2010. — Vol.70. — P. 304–322.

Сведения об авторах

Житкова Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, врач-невролог ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань. E-mail: zhitkova@mail.ru

Хасанова Дина Рустемовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии и нейрохирургии ФПК и ППС ФГОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; руководитель неврологического направления ГАУЗ «Межрегиональный клинико-диагностический центр», г. Казань. E-mail: dhasanova@mail.ru