

Современные методы коррекции когнитивных расстройств при эндогенных депрессиях

Олейчик И.В., Шишковская Т.И., Баранов П.А.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

Резюме. Одним из базовых симптомов эндогенной депрессии, к которому последние годы привлечено особое внимание исследователей, является когнитивная дисфункция. Ее наличие отмечается на инициальном этапе болезни, на высоте депрессии, а также после редукции ее основных проявлений, что, в значительной степени обуславливает ретенцию так называемых резидуальных депрессивных симптомов. Когнитивные нарушения во время депрессивного эпизода регистрируются как объективными методами (нейропсихологическим и психопатологическим), так и субъективно, по результатам стандартизированных опросов пациентов. По данным нейропсихологических методик, у больных депрессией отмечаются значимые отличия от здоровых лиц в сфере когнитивного функционирования по показателям исполнительских функций, рабочей памяти, пространственного мышления, скорости реагирования, вербального научения, непосредственного и отсроченного свободного воспроизведения. Существует ряд психофармакологических средств (преимущественно антидепрессантов), которые обладают доказанной прокогнитивной активностью при депрессиях. Кроме того, в литературе описаны ряд иных лекарственных и нелекарственных подходов к терапии когнитивной дисфункции при эндогенных депрессиях, которые представляются перспективными и многообещающими.

Ключевые слова: депрессия, когнитивные нарушения, прокогнитивный эффект, антидепрессанты, нелекарственные методы коррекции когнитивной дисфункции.

Информация об авторах

Олейчик И.В. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Шишковская Т.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>; e-mail: tszyszkowska@gmail.com

Баранов П.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>; e-mail: pab1960@mail.ru

Как цитировать: Олейчик, И.В., Шишковская, Т.И., Баранов, П.А. (2020). Современные методы коррекции когнитивных расстройств при эндогенных депрессиях. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2020;4:82-93, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-82-93>

Contemporary approaches to correction of cognitive impairment in endogenous depression

Oleichik I.V., Shishkovskaia T.I., Baranov P.A.
Mental Health Research Center

Summary. Cognitive dysfunction is one of the basic symptoms of endogenous depression, gaining much of the researchers' interest lately. It is observed at the initial stage, at the peak intensity of depressive symptoms and even after their reduction, which leads to the persistence of residual depressive state. Cognitive impairment during the depressive episode can be detected by objective methods (clinical and neuropsychological), and their subjective importance is being revealed by standardized questionnaires. Depressed patients show lower results in executive functions, working memory, reaction speed, verbal learning, immediate and delayed recall subtests of neuropsychological batteries. There are few pharmacological agents (mostly antidepressants) with well-proven procognitive activity in depression. Besides, some new pharmacological and non-pharmacological approaches for treatment of cognitive impairment in depression have appeared lately and are described in literature as promising.

Key words: depression, cognitive impairment, procognitive effect, antidepressants, non-pharmacological methods for correction of cognitive impairment.

Information about the authors:

Oleichik I.V. — <https://orcid.org/0000-0002-8344-0620>; e-mail: i.oleichik@mail.ru

Shishkovskaia T.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9154-4104>; e-mail: tszyszkowska@gmail.com

Baranov P.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4423-4007>; e-mail: pab1960@mail.ru.

To cite this article:

Oleichik, I.V., Shishkovskaya, T.I., Baranov, P.A. (2020). *Sovremennye metody korrektsii kognitivnykh rasstroystv pri ehndogennykh depressiyakh*. V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology. 2020;4:82–93, <http://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-4-82-93>

В последнее десятилетие появилось множество исследований, а также обзоров литературы и крупных мета-анализов, посвященных проблеме когнитивных нарушений при эндогенной депрессии и методам их коррекции.

Целью настоящего обзора было проведение комплексного анализа литературы последних лет, который охватывал бы как вопросы влияния различных лечебных методов на когнитивную дисфункцию при депрессиях, так и аспекты патогенеза когнитивных нарушений у этой когорты больных, включая современные подходы к их ранней диагностике.

Когнитивные расстройства подразумевают нарушение когнитивных функций, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания. К когнитивным функциям, согласно современным клиническим руководствам, относятся:

- гнозис — способность распознавать и осознавать как целостный образ информацию, поступающую от органов чувств;
- праксис — способность приобретать, сохранять и использовать различные двигательные навыки;
- память — способность запечатлевать, сохранять и воспроизводить информацию;
- внимание — способность поддерживать оптимальный для соответствующей деятельности уровень психической активности;
- речь — способность понимать обращенную речь и выражать свои мысли;
- интеллект — способность к анализу информации, выявлению сходств и различий, общего и частного, главного и второстепенного, абстрагированию, решению задач, построению логических умозаключений.

В то же время, в нейропсихологии принято делить все когнитивные функции на четыре основных домена [1, 9]:

- концентрацию внимания (определяемую как способность к концентрации внимания на каком-либо объекте, какой-либо проблеме или мысли);
- краткосрочную и долговременную память (определяемую как способность к запоминанию и воспроизведению визуальной и вербальной информации, событий, мест, объектов, действий, имен людей и т.д.);
- исполнительские функции (последние являются мультимодальным процессом, предполагающим сочетание ряда параметров: мотивационной составляющей или позитивного аффекта, необходимых для выполнения задачи или достижения цели; игнорирования негативных аффективных стимулов (например, страха и тре-

* цит. по Яхно, Н.Н., Захаров, В.В., Локшина, А.Б., Коберская, Н.Н., & Мхитарян, Э.А. (2010). *Деменция: руководство для врачей*. М.: МЕДпресс-информ, 272.

воги, которые подавляют навыки решения проблемы и организованные действия, увеличивая вероятность ошибки или даже способствуя прекращению данной активности); подавления нерелевантных стимулов, позволяющего фокусироваться на задаче, и, разрабатывать план ее решения и предоставлять возможность быстро и точно извлекать информацию из памяти; способности к планированию своих действий и выполнению намеченных планов с предвидением их последствий; возможности принятия осмысленных решений и разрешения стоящих перед человеком проблем. Предполагается наличие когнитивной «исполнительской системы», эффективность которой, в значительной мере, зависит от нормальной работы префронтальных областей коры.

- домен психомоторных функций (скорость моторной реакции, обработки информации, течения ассоциаций, темп речи и др.).

Когнитивные нарушения встречаются при многих психических заболеваниях. При таком психическом расстройстве, как деменция, они являются ключевой характеристикой состояния и практически необратимы. Но и проявления других нозологий во многом обуславливаются нарушениями когнитивного функционирования. Например, симптомы тревожных расстройств объясняются избирательным вниманием к угрожающим жизни/вызывающим опасения стимулам, посттравматического стрессового расстройства — трудностями подавления негативных воспоминаний. При синдроме гиперактивности и дефицита внимания, помимо собственно дефицита внимания, отмечаются связанные с ним нарушения рабочей памяти и скорости обработки информации. Кроме того, особый спектр когнитивных нарушений регистрируется при шизофрении, он включает преимущественно дефицит исполнительских и речевых функций, а также социального познания. Когнитивные нарушения меньшей степени выраженности выявлены при биполярном аффективном расстройстве (БАР) [44]. При униполярных депрессивных состояниях наблюдаются когнитивные нарушения еще менее выраженные и стойкие, чем при БАР и, тем более, при шизофрении. Следует отметить, что в ряде случаев данные расстройства, регистрируемые в рамках депрессии, являются полностью обратимыми [9].

Поскольку у ряда пациентов, перенесших депрессию, когнитивные нарушения сохраняются и в ремиссии, возникает вопрос: являются ли эти расстройства остаточными симптомами перенесенного депрессивного эпизода, относясь в ряде случаев к его необратимым последствиям или, наоборот, когнитивные нарушения существуют еще до начала депрессивного состояния, и являются

ся предрасполагающим к нему фактором*. Однозначного ответа на этот вопрос пока нет, но очевидно, что в период развернутой депрессии когнитивные нарушения более выражены, чем в ремиссии, а при улучшении состояния они подвергаются обратному развитию: например, улучшается подвижность внимания, доступ к долговременной памяти [59]. Сохраняющиеся в ремиссии нарушения выражены нерезко, значимые отклонения были обнаружены по результатам недавнего мета-анализа только по показателям долговременной памяти [66]. Тем не менее, при детальном клинико-психопатологическом обследовании можно выявить трудности концентрации внимания, вербализации мыслей, рассеянность, ухудшение памяти, медлительность, сложности с принятием решений, планированием дел и досуга, трудности с поддержанием и расширением социальных связей [8]. Отмечаются также затруднения с завершением задуманных планов, явления прокрастинации, низкая устойчивость к стрессу, избегающее поведение со снижением уровня социальной адаптации. Ряд специалистов пришел к заключению об очевидной самостоятельности когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах с наличием их собственной траектории развития. При этом когнитивные нарушения были признаны основополагающим фактором, влияющим на профессиональное функционирование и практически не зависящим от депрессивных симптомов [43, 48].

С другой стороны, существует предположение, что у пациентов с депрессией не так просто оценить когнитивные симптомы независимо от проявлений аффекта.

Традиционно выделяют «холодную когницию» — функции, не зависящие от аффективного фона, при оценке которых используют эмоционально нейтральные стимулы, и «горячую когницию» — функции и соответствующие им тесты, показатели которых непосредственно зависят от эмоционального состояния. Нарушения «холодной когниции» характерны, прежде всего для шизофрении и расстройств шизофренического спектра, а «горячей» — для аффективных нарушений. Но у пациентов с остаточными проявлениями депрессии или предрасположенностью к депрессии за счет характерных когнитивных и поведенческих установок негативные аффективные реакции могут проявляться и в тестах на «холодную когницию», что приводит к более низким общим показателям [60].

Для изучения нарушений «холодной» когниции используют тесты DSST (тест замены цифровых символов) и RAVLT (тест Рея на слухоречевое заучивание). Для исследования нарушений «горячей» когниции используется набор тестов ВАС-А, который включает исследование внимания, моторики, рабочей и вербальной памяти, способности к решению проблем, словесной беглости, аффек-

тивной интерференции и эмоциональной ингибиции [10]. Недостатком данной батареи тестов является отсутствие домена, оценивающего социальное функционирование [62].

Что касается структуры депрессии, то зависимость между выраженностью когнитивных нарушений и преобладающим характером аффекта (меланхолическим, тревожным, апатическим) практически не изучена, есть лишь отдельные исследования, свидетельствующие о том, что когнитивный дефицит более выражен при меланхолической депрессии [7].

Влияние препаратов, применяемых для терапии депрессии, на когнитивные функции двояко. С одной стороны, отмечается негативное влияние на концентрацию внимания и усвоение информации лекарств с холинолитической активностью (например, трициклических антидепрессантов, корректоров, ряда антипсихотиков, особенно, типичных); также выявлено ухудшение когнитивных функций при применении нормотимиков, солей лития и бензодиазепинов [1]. С другой стороны, выраженность когнитивных нарушений коррелирует с тяжестью депрессии и часть их отчетливо редуцируется с уменьшением выраженности депрессивной симптоматики на фоне терапии [6]. Динамика когнитивных нарушений в ходе антидепрессивной терапии изучается как возможный прогностический фактор. Например, показано, что выраженные когнитивные нарушения являются предиктором недостаточного ответа на терапию [29], а ранняя положительная динамика когнитивных расстройств, в первую очередь касающихся так называемой «горячей когниции» — предиктор хорошего ответа на лечение антидепрессантами [83].

Когнитивные нарушения, особенно сохраняющиеся по достижении симптоматической ремиссии, хуже поддаются терапии по сравнению с другими симптомами депрессии. По разным оценкам, устойчивые когнитивные нарушения отмечают у 30-50% пациентов [37] — то есть в достаточном большом проценте случаев в отношении когнитивных симптомов лечение оказывается неэффективным, наблюдается неполный терапевтический ответ. Поскольку восстановление когнитивных функций необходимо для возвращения к болезненному уровню функционирования, в последнее время эта проблема привлекает все более пристальное внимание исследователей.

Влияние препаратов, используемых для терапии депрессии, на когнитивное функционирование.

Для лечения депрессивного синдрома обычно используются антидепрессанты; в то же время при биполярном расстройстве, а также для аугментации терапии при неэффективности лечения антидепрессантами применяются антипсихотические препараты и нормотимики. Возможным положительным влиянием на когнитивную дисфункцию при ряде клинических ситуаций мо-

* цит. по Hasselbalch, B.J. (2011). Cognition and neuroplasticity in the remitted state of unipolar depressive disorder (Doctoral dissertation, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen).

гут обладать и некоторые препараты, используемые для лечения отдельных психопатологических и неврологических симптомов (например, бензодиазепины при тревоге и бессоннице и центральные холинолитики при наличии экстрапирамидных синдромов).

В последние годы активно изучается влияние антидепрессантов на когнитивные функции. В нескольких крупных мета-анализах сравнивается эффективность антидепрессантов различных групп в отношении когнитивных симптомов. По результатам крупного мета-анализа [32] большинство исследований свидетельствует о наличии прокогнитивного эффекта у этих препаратов, однако, при обобщении данных, оказалось, что уровень эффективности различных антидепрессантов статистически не отличается. Только в 12% анализируемых исследований он достоверно указывал в пользу определенного препарата. В этом же исследовании получены данные по улучшению различных показателей когнитивного функционирования у пациентов, которые получали антидепрессанты как в качестве монотерапии, так и в комбинации с аугментирующими препаратами. При монотерапии в нескольких исследованиях показано значимое улучшение вербальной памяти, при аугментации — визуальной. В более позднем мета-анализе [61] также сравнивалась эффективность антидепрессантов различных групп в отношении когнитивных симптомов при депрессии.

При сравнении антидепрессантов в одновременных (head-to-head) исследованиях не было выявлено достоверных различий во влиянии на когнитивное функционирование между селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклическими антидепрессантами и ингибиторами обратного захвата норадреналина и дофамина. Недавний мета-анализ [56] обобщает данные по влиянию антидепрессантов на когнитивные функции у пациентов с депрессивным расстройством и участников группы контроля без выявленных психических расстройств. В контрольной группе антидепрессанты не влияли на когнитивные функции и не продемонстрировали прямого прокогнитивного действия, а у пациентов с депрессией было показано улучшение показателей внимания, исполнительских функций, кратковременной памяти, скорости обработки информации. По сравнению с другими препаратами, было продемонстрировано некоторое преимущество антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

В то же время, в исследовании [27], где сравнивая эффективность дулоксетина и эсциталопрама для купирования когнитивных нарушений при депрессии, группа, принимающая дулоксетин, продемонстрировала значительное улучшение в показателях эпизодической и рабочей памяти по сравнению с группой, получавшей эсциталопрам. Возможным объяснением этого факта может быть совместный эффект серотонинергического и но-

радренергического действия дулоксетина на гиппокампальную формацию, что вело к более высокому уровню восстановления памяти [5]

По мнению R.Biler [14], селективное повышение только серотонинергической трансмиссии приводит к понижению активности норадренергических и дофаминергических нейронов. Автор полагает, что именно этот механизм обуславливает низкий процент достижения полной ремиссии и высокую частоту сохранения резидуальных, в том числе когнитивных, симптомов при использовании СИОЗС.

Отдельные препараты претендуют на собственный прокогнитивный эффект, кроме опосредованного влиянием на депрессивную симптоматику. Предполагается, что таким действием может обладать флувоксамин за счет воздействия на сигма-рецепторы [3]. Сигма-рецепторы расположены на поверхности эндоплазматического ретикулула и выполняют в клетке множество различных функций, в том числе модулируют моноаминергическую передачу, влияют на процессы миелинизации, нейрогенеза и энергетического обмена. Однако следует отметить, что положения о собственной прокогнитивной активности флувоксамина являются лишь теоретическими, рандомизированных клинических исследований, которые убедительно подтвердили бы этот эффект, в современной литературе нам обнаружить не удалось. Также собственный прокогнитивный эффект описан у вортиоксетина [40,51], доступного в России под торговым названием Бринтелликс. Вортиоксетин является единственным препаратом, который одобрен FDA (Food and Drug Administration) для лечения депрессии, с преобладанием когнитивной дисфункции [38]. За эту особенность, возможно, ответственно его одновременное воздействие на 5-НТ_{1А}, 5-НТ₃ и 5-НТ₇ типы серотониновых рецепторов, что, в свою очередь, влияет на уровень четырех прокогнитивных нейромедиаторов в гиппокампе и префронтальной коре: дофамина, ацетилхолина, норадреналина и гистамина. Кроме того, известно, что эффект других СИОЗС оказывается отсроченным из-за стимуляции 5-НТ_{1А} ауторецепторов и первоначального снижения концентрации серотонина в синаптической щели по механизму обратной связи. Вортиоксетин, который блокирует 5-НТ_{1А} ауторецепторы, лишен этого недостатка и достаточно быстро вызывает повышение концентрации серотонина в синапсе. 5-НТ₃ и 5-НТ₇ рецепторы, взаимодействие с которыми также является отличительной чертой вортиоксетина, расположены на мембранах ГАМК-ергических нейронов в префронтальной коре и гиппокампе, и их активация позволяет сравнительно быстро восстановить нормальную спонтанную активность серотонинергических нейронов дорсального ядра шва. Следовательно, вортиоксетин отличается от препаратов группы СИОЗС как профилем воздействия на традиционно задействованную серотонинергическую систему, так и опосредованной модуляцией других нейромедиаторных систем. Та-

ким образом, можно констатировать, что прокогнитивная активность вортиоксетина обусловлена его мультимодальным фармакологическим действием. При этом, данный эффект не связан с его влиянием на какой-либо конкретный рецептор, а является следствием комплексного, интегративного действия [8, 63].

В целом ряде исследований [31,40,63] доказана эффективность вортиоксетина в отношении когнитивных функций при депрессии по тестам RAVLT и DSST; при этом ретроспективный и статистический анализ причинных связей показал, что улучшение когнитивных функций было прямым эффектом препарата и не являлось следствием общего антидепрессивного действия. Вортиоксетин демонстрирует лучшие результаты по сравнению с другими антидепрессантами, например, дулоксетином [40], а по результатам крупного мета-анализа с использованием DSST [13] это единственный препарат, при применении которого показатели когнитивных функций значимо улучшались по сравнению с показателями у контрольной группы, принимавшей плацебо.

Вопрос о влиянии нормотимиков на когнитивную дисфункцию при депрессиях остается далеким от разрешения; работы, посвященные данной теме, единичны. Большинство авторов полагает, что нормотимические препараты негативно влияют на когнитивный профиль, что проявляется в жалобах пациентов и было описано многими исследователями [52]. Единственный мета-анализ о влиянии нормотимиков на когнитивные функции при аффективных расстройствах посвящен препаратам лития и описывает такие эффекты, как снижение способности к запоминанию и вербальному научению, творческим способностям [77]. Согласно данным обзора, сравнивающего результаты применения ламотриджина, вальпроатов, карбамазепина и окскарбазепина, топирамата и зонисамида при биполярной депрессии, наиболее благоприятным профилем побочных действий в плане когнитивного функционирования обладает ламотриджин [22]. У отдельных групп пациентов он улучшает показатели внимания и памяти, например, при резистентной к клозапину шизофрении [37] или биполярном расстройстве [34].

Негативное влияние антипсихотических препаратов на высшие когнитивные функции было также продемонстрировано в целом ряде исследований, причем эффект атипичных антипсихотиков в этом отношении оказался менее выражен [1]. Имеются данные, что на фоне приема антипсихотиков преимущественно снижается скорость выполнения заданий, и в меньшей степени возрастает количество ошибок [2]. Крупное исследование CATIE не обнаружило различий между антипсихотиками первого и второго поколения по влиянию на когнитивные функции [33]. В более позднем исследовании NeSSy показано преимущество атипичных антипсихотиков (арипипразола, оланзапина, кветиапина) перед типичными (галоперидолом и флюанксолом) [75]. При применении антипсихотиков второго и третьего поколе-

ния отмечалось улучшение показателей исполнительских функций и вербальной беглости на шестой неделе лечения, а исполнительских функций и рабочей памяти — к 24-той. При лечении препаратами первого поколения на шестой неделе лечения отмечалось лишь некоторое улучшение исполнительских функций, но при этом выявлялось снижение вербальной беглости, а на 24-той неделе уже определялась существенная отрицательная динамика по показателям исполнительских функций, вербальной памяти и беглости. Исследования по влиянию антипсихотиков на когнитивную дисфункцию при депрессиях в доступной нам литературе не обнаружено.

Следует отметить, что оценить вклад фармакотерапии в динамику когнитивных нарушений в случаях, когда антипсихотики и нормотимики используются как средство аугментации при лечении депрессии, достаточно трудно. В частности, дополнительное назначение к антидепрессантам карбоната лития или антипсихотических препаратов, обычно происходит в случаях тяжелых, резистентных депрессий, которые характеризуются значительно более тяжелой когнитивной дисфункцией*.

Для симптоматической терапии (купирования нарушений, усугубляющих когнитивный дефицит, или предотвращения побочных эффектов препаратов, применяемых при лечении депрессии) также используются бензодиазепины и гипнотики (z-drugs). Данные по влиянию этих препаратов на когнитивные функции также обобщены в мета-анализах: при применении зопиклона и золпидема в качестве снотворных при когнитивном тестировании на следующее утро снижаются показатели вербальной памяти, у золпидема показано также влияние на внимание [72], то есть профиль нарушений является достаточно устойчивым и специфичным. Когнитивные нарушения, связанные с приемом бензодиазепинов, могут персистировать в течение нескольких месяцев после их отмены [18].

Влияние на когнитивные функции нелекарственных методов лечения депрессии и их возможности в терапии когнитивных нарушений.

Традиционно считается, что электросудорожная терапия, являющаяся достаточно эффективным методом лечения резистентных депрессий, на когнитивные функции влияет отрицательно. Однако, в ряде исследований было показано, что объективно выявляемые когнитивные нарушения, преимущественно в мнестической сфере, сохраняются не более 15 дней после применения этого метода [83]. По результатам двухлетнего проспективного катамнестического исследования на небольшой группе пациентов авторы заключают,

* цит. по Hasselbalch, B. J. (2011). Cognition and neuroplasticity in the remitted state of unipolar depressive disorder (Doctoral dissertation, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen).

что ЭСТ обладает независимым прокогнитивным эффектом, поскольку когнитивные функции пациентов со временем значимо улучшались вне зависимости от того, наступила ли клиническая ремиссия [49]. Существуют отдельные исследования по новым методам, схожим с ЭСТ: магнитной судорожной терапии (magnetic seizure therapy, MST), и ее разновидности — ускоренной магнитной судорожной терапии (accelerated MST). Установлено, что они в меньшей степени влияют на мнестические функции в период проведения процедур, но не менее эффективны в отношении депрессивной симптоматики [19, 76].

Транскраниальная магнитная стимуляция в плане прокогнитивного эффекта еще более благоприятна, продемонстрирована ее способность улучшать когнитивное функционирование в процессе терапии депрессивного эпизода, однако не до конца понятно, имеет ли она собственное прокогнитивное воздействие [83]. Схожий метод микрополяризации (TDCS, transcranial direct current stimulation) также показал в нескольких исследованиях хорошие результаты [25, 78]. Наконец, нельзя не упомянуть о программах когнитивно-поведенческой терапии, направленных на коррекцию когнитивных искажений у пациентов с депрессивными состояниями. Существуют вмешательства, специально разработанные для профилактики депрессии: когнитивная ремедиация, терапия, основанная на осознанности [37]. Последний метод рекомендуется применять после достижения ремиссии; он весьма эффективен в плане коррекции когнитивных нарушений в данный период [74]. Метод когнитивной ремедиации, в том числе его онлайн-версии, направлен на коррекцию когнитивной дисфункции, используется у пациентов с несколькими депрессивными эпизодами в анамнезе, однако, объем исследований в отношении его эффективности на данный момент недостаточен [67,83]. Регулярная аэробная физическая нагрузка также положительно влияла на когнитивные показатели пациентов с депрессией [37]. Оптимальной на данный момент тактикой представляется совместное использование фармакотерапии и психосоциальных методик, направленных на когнитивное функционирование [79].

Инновационные направления антидепрессивной терапии с влиянием на когнитивные нарушения.

В настоящее время активно разрабатываются все новые подходы к терапии депрессии, в то же время, следует отметить, что изучению их влияния на когнитивные функции уделяется недостаточное внимание. Недавно FDA одобрила для лечения резистентной депрессии, сопровождающейся высоким суицидальным риском, препарат на основе диссоциативного анестетика кетамина [69]. Ранее он вызывал опасения относительно возможности развития когнитивных нарушений на фоне его применения, однако эти данные не подтвердились [83]. Напротив, обнаружено значи-

мое улучшение когнитивных функций в процессе терапии депрессии кетамином, которое пока невозможно отделить от его общего антидепрессивного эффекта [37]. Поскольку есть данные, что суицидальный риск при депрессиях связан с когнитивными нарушениями (показатели исполнительских функций, моторной заторможенности и общий показатель нейрокогнитивного функционирования при оценке по шкале BACS коррелируют с выраженностью суицидальных мыслей [57]), противосуицидальный эффект кетамина может быть частично обусловлен его влиянием на когнитивные функции.

Уже существующие подходы к терапии депрессий могут использоваться более эффективно благодаря возможностям персонализированной медицины. Например, в исследовании [24] показано, что учет уровня воспалительных маркеров в крови пациента с возможным присоединением к терапии вортиоксетином противовоспалительного препарата целексоксиба позволяет добиться более выраженного улучшения когнитивных функций.

Кроме того, исследуются принципиально новые методы воздействия на когнитивную дисфункцию при униполярной депрессии [15, 36, 48]. Предлагается терапия инъекциями эритропоэтина, который, проникая через гематоэнцефалический барьер, стимулирует выделение BDNF (нейротрофический фактор мозга) и влияет на нейрональную пластичность [53]. Положительное влияние на исполнительские функции было показано у здоровых добровольцев [46], а в рандомизированном контролируемом исследовании эффективности эритропоэтина у пациентов с депрессией было показано, что, не влияя значимо на депрессивные симптомы по шкале Гамильтона (HDRS), препарат приводил к улучшению показателей вербального научения и памяти по шкале RAVLT [47].

Весьма перспективным представляется изучение терапевтических эффектов миноциклина — антибиотика из группы тетрациклинов, который способен индуцировать нейрогенез в гиппокампе, а также имеет антиапоптотическую и противовоспалительную активность за счет снижения экспрессии провоспалительных цитокинов [20]. Возможно, он также модулирует активность глутаматергических нейронов и может опосредованно влиять на моноаминергическую систему [12]. Возможностям аугментации существующих терапевтических схем миноциклином посвящено несколько мета-анализов, которые признают его достаточно эффективным и безопасным для применения при шизофрении [82], в том числе для коррекции когнитивных нарушений [21]. Относительно его антидепрессивного эффекта проведены лишь отдельные исследования [28] и показать отчетливую прокогнитивную активность данного препарата пока не удалось [15].

Активно изучаются возможные прокогнитивные эффекты инсулина и противодиабетических препаратов. Высокая коморбидность сахарного диабета и аффективных расстройств вызывает у

исследователей предположения об общих патофизиологических механизмах этих состояний [11]. В центральной нервной системе инсулин выполняет целый ряд функций: он вовлечен в процессы воспаления, влияет на синтез и активность моноаминов, играет роль фактора роста и дифференцировки нейронов [71]. В недавнем мета-анализе [68] показано, что при мягком когнитивном снижении и болезни Альцгеймера интраназальное введение инсулина может улучшать когнитивное функционирование. Однако в рандомизированном контролируемом исследовании терапии интраназальным инсулином резистентной депрессии убедительного антидепрессивного и прокогнитивного эффекта выявлено не было [17]. Многообещающие результаты демонстрируют препараты, повышающие чувствительность клеток к инсулину (розиглитазон и пиоглитазон), прокогнитивное действие которых предположительно обусловлено подавлением синтеза медиаторов воспаления и оксидативного стресса, таких как TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, индуцируемая синтаза оксида азота, матриксная металлопротеиназа-9, эндотелин-1 [45].

Как и сахарный диабет, гипертоническая болезнь — нередкое коморбидное состояние для пациентов с депрессией, которое ухудшает прогноз в плане когнитивных нарушений [65]. В свою очередь, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ) — препараты, которые традиционно используются в лечении гипертонической болезни — способны подавлять продукцию цитокинов. Положительная динамика аффективных и когнитивных симптомов показана при их применении у пациентов с гипертонической болезнью [16]; эффект у пациентов с депрессивным расстройством относится к разряду патофизиологически обоснованных предположений.

Помимо инсулинорезистентности и артериальной гипертензии, еще один компонент метаболического синдрома, актуальный для пациентов с депрессивным расстройством — гиперлипидемия. Согласно результатам последнего мета-анализа [80], применение статинов не вызывает депрессивных симптомов у здоровых испытуемых и приводит к улучшению состояния у пациентов с эндогенной депрессией. При применении статинов продемонстрирован ряд разнонаправленных эффектов в центральной нервной системе: подавление нейровоспаления; снижение активности энзима индоламин-2,3-диоксигеназы, с предотвращением образования нейротоксичных каталитов; нейропротективное действие в условиях ишемии за счет повышения активности эндотелиального оксида азота (NO) [42]. Вопрос влияния статинов на когнитивные функции остается спорным [50]: недавнее исследование, включавшее пациентов с униполярной и биполярной депрессией, не показало значимого влияния на когнитивную дисфункцию [70].

Поскольку известна роль холинергической системы в когнитивном функционировании [64], активно исследуются воздействующие на нее пре-

параты. Ингибитор ацетилхолинэстеразы и модулятор никотиновых рецепторов галантамин продемонстрировал в отдельных исследованиях положительное влияние на когнитивное функционирование при униполярной депрессии [23]. Холиноблокирующий препарат скополамин может модулировать влияние серотонина, нейропептида Y, дофаминергической и глутаматергической систем и парадоксальным образом показывает достаточно быстрый и выраженный антидепрессивный эффект [58]. В отношении влияния скополамина на когнитивные функции целенаправленных исследований пока не проводилось; в единственной работе, которая учитывала этот фактор, различий между изучаемой группой и группой контроля по уровню когнитивного функционирования обнаружено не было [26]. Предположение о его прокогнитивной активности выглядит необычно, поскольку традиционно считается, что антихолинергические препараты угнетают когнитивные функции, и конкретно скополамин используется для моделирования когнитивной дисфункции на животных [54].

В отдельных исследованиях показано, что когнитивные функции при депрессии может улучшать мемантин [73], особенно актуально его применение в комбинации с антидепрессантами при депрессиях пожилого возраста [55]. Тем не менее, по результатам мета-анализа, собственного антидепрессивного эффекта при моно- и биполярной депрессии у мемантина не обнаружено [35].

S-аденозил-метионин, являющийся донором метильных групп и активно участвующий в синтезе моноаминов, обладает собственным антидепрессивным действием и используется в качестве аугментирующего средства при лечении депрессий [15, 48]. В комбинации с антидепрессантами был отдельно продемонстрирован его прокогнитивный эффект.

В качестве препаратов, которые улучшают когнитивные функции при депрессии, могут использоваться медикаменты, применяемые для лечения СДВГ, которые, однако, запрещены к использованию в России: модафинил [30] и лиздексамфетамин [39]. Существует еще несколько препаратов с предполагаемым прокогнитивным действием и возможностью использования для аугментации антидепрессивной терапии. Они относятся к категории биологически активных добавок и включают: N-ацетилцистеин, ацетил-L-карнитин, альфа-липоевую кислоту, мелатонин, омега-3 жирные кислоты, куркумин и коэнзим Q10 [15, 48].

К числу препаратов, обладающих прокогнитивным действием, традиционно относят ноотропные средства (пирацетам, аминофенилмасляная кислота, ацетиламиномасляная кислота, гопантевая кислота, никотиноил гамма-аминомасляная кислота, адамантилбромфениламин, этилметилгидроксипиридина сукцинат), однако их эффективность с позиций доказательной медицины вызывает сомнения [4], хотя практический опыт часто говорит об обратном. Специальных исследований, посвященных влиянию данных препара-

тов на когнитивную дисфункцию при депрессии, в доступной нам литературе последних лет обнаружить не удалось.

Заключение

Несмотря на большое количество публикаций, касающихся терапии когнитивной дисфункции при эндогенных депрессиях, вопрос остается далеким от разрешения. Собственная когнитивная активность является доказанной лишь у ограниченного числа антидепрессантов (вортиоксетин). Следует отметить, что когнитивные расстройства, наблюдаемые при депрессии, полиэтиологичны и гетерогенны, что существенно затрудняет изучение данной проблемы и требует дальнейших исследований целого ряда препаратов, влияющих на различные домены когнитивной дисфункции. Перспективным является также изучение различных нелекарственных (в том

числе, психотерапевтических) подходов к коррекции когнитивных нарушений при эндогенных депрессиях.

Таким образом, когнитивные нарушения при депрессии, которым ранее уделялось недостаточно внимания, на данный момент представляют большой интерес для исследователей как в плане выявления возможных этиопатогенетических механизмов данных расстройств, так и в отношении разработки подходов к их лечению. Существует множество перспективных терапевтических направлений, некоторые из которых уже приобрели доказательную базу, однако требуются дальнейшие исследования и накопление данных для комплексного решения данной проблемы.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Когнитивные нарушения при депрессиях: клиническое значение и современные возможности терапии. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2015;17(4):40-45. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Kognitivnye narusheniya pri depressiyakh: klinicheskoe znachenie i sovremennye vozmozhnosti terapii. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2015;17(4):40-45.
2. Конорева А.Е., Мосолов С.Н. Когнитивные нарушения при биполярном аффективном расстройстве. *Современная терапия психических расстройств*. 2017;4:11-18. Konoreva A.E., Mosolov S.N. Kognitivnye narusheniya pri bipolyarnom affektivnom rasstroistve. *Sovremennaya terapiya psikhicheskikh rasstroistv*. 2017;4:11-18.
3. Медведев В.Э. Сигма-рецепторы: роль в лечении аффективных расстройств. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2012;2. Medvedev V.Eh. Sigma-retseptory: rol' v lechenii affektivnykh rasstroistv. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2012;2.
4. Мирошниченко И.И. Способы повышения и восстановления когнитивных функций. *Психиатрия*. 2020;18:71-78. Miroshnichenko I.I. Sposoby povysheniya i vostanovleniya kognitivnykh funktsii. *Psikhiatriya*. 2020;18(1):71-78.
5. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени ВМ Бехтерева*. 2015;3:75-82. Neznanov N.G., Mazo G.Eh., Rukavishnikov G.V. Vliyanie antidepressantov na kognitivnye funktsii patsientov s depressivnym rasstroistvom. *Obzrenie psikhiatrii i meditsinskoj psikhologii imeni VM Bekhtereva*. 2015;3:75-82.
6. Петрова Н.Н., Янченко М.А. Депрессия и когнитивные нарушения. *Неврологический вестник (журнал им. В.М. Бехтерева)*. 2017;49(4):21-29. Petrova, N.N., Yanchenko, M.A. Depressiya i kognitivnye narusheniya. *Nevrologicheskii vestnik (Zhurnal im. V.M. Bekhtereva)*. 2017;49(4):21-29.
7. Фёдорова А.И., Ахапкин Р.В., Файзуллоев А.З. Предикторы терапевтической динамики когнитивных нарушений при депрессивных расстройствах непсихотического уровня. *Российский психиатрический журнал*. 2019;1. Fedorova A.I., Akhapkin R.V., Faizulloev A.Z. Prediktory terapevticheskoi dinamiki kognitivnykh narushenii pri depressivnykh rasstroistvakh nepсихотического уровня. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2019;1.
8. Шагуахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(4). Shagiakhmetov F.Sh., Anokhin P.K., Shamakina I.Yu. Vortiooksetin: mekhanizmy mul'timodal'nosti i klinicheskaya ehffektivnost'. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2016;26(4).
9. Шмуклер А.Б. Значение когнитивных нарушений для оценки патогенеза, клинической картины и лечения депрессии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016;26(4). Shmukler A.B. Znachenie kognitivnykh narushenii dlya otsenki patogeneza, klinicheskoi kartiny i lecheniya depressii. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2016;26(4).
10. Янушко М.Г., Шаманина М.В., Аристова Т.А., Ричард К., Иванов М.В., Толмачева М. Стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективными расстройствами» (BAC-A) на основе нор-

- мативных данных российской популяции. *Российский психиатрический журнал*. 2015;2. Yanushko M.G., Shamanina M.V., Aristova T.A., Richard K., Ivanov, M.V., & Tolmacheva, M. Standartizatsiya shkaly «Kratkaya otsenka kognitivnykh funktsii u patsientov s affektivnymi rasstroistvam»(BAC-A) na osnove normativnykh dannykh rossiiskoi populyatsii. *Rossiiskii psikhiatricheskii zhurnal*. 2015;2.
11. Anderson R.J., Freedland K.E., Clouse R.E., Lustman, P.J. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes care*. 2001;24(6):1069-1078. Doi:10.2337/diacare.24.6.1069
 12. Baptiste D.C., Hartwick A.T., Jollimore C.A., Baldrige W.H., Seigel G.M., Kelly M.E. An investigation of the neuroprotective effects of tetracycline derivatives in experimental models of retinal cell death. *Molecular pharmacology*. 2004;66(5):1113-1122. Doi:10.1124/mol.104.001081
 13. Baune B.T., Brignone M., Larsen K.G. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the digit symbol substitution test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 2018;21(2):97-107. doi:10.1093/ijnp/pyx070
 14. Blier P., El Mansari M. Serotonin and beyond: therapeutics for major depression. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. 2013;368:1615, 20120536. doi:10.1098/rstb.2012.0536
 15. Bortolato B., Miskowiak K.W., Köhler C.A., Maes M., Fernandes B.S., Berk M., Carvalho A.F. Cognitive remission: a novel objective for the treatment of major depression?. *BMC medicine*. 2016;14(1):9. Doi:10.1186/s12916-016-0560-3
 16. Braszko J.J., Karwowska-Polecka W., Halicka D., Gard P.R. Captopril and enalapril improve cognition and depressed mood in hypertensive patients. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2003;14(4):323-344. Doi:10.1515/JBCPP.2003.14.4.323
 17. Cha D.S., Best M.W., Bowie C.R., Gallagher L.A., Woldeyohannes H.O., Soczynska J.K., Lui J. P. A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial evaluating the effect of intranasal insulin on cognition and mood in individuals with treatment-resistant major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders*. 2017;210:57-65. doi:10.1016/j.jad.2016.12.006
 18. Crowe S.F., Stranks E.K. The residual medium and long-term cognitive effects of benzodiazepine use: an updated meta-analysis. *Archives of Clinical Neuropsychology*. 2018;33(7):901-911. doi:10.1093/arclin/acx120
 19. Daskalakis Z.J., Dimitrova J., McClintock S.M., Sun Y., Voineskos D., Rajji T.K., Downar J. Magnetic seizure therapy (MST) for major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2020;45(2):276-282. doi:10.1038/s41386-019-0515-4
 20. Dean O.M., Kanchanatawan B., Ashton M., Mohebbi M., Ng C.H., Maes M., McKenzie H. Adjunctive minocycline treatment for major depressive disorder: a proof of concept trial. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2017;51(8):829-840. doi:10.1177/0004867417709357
 21. Dean O.M., Data-Franco J., Giorlando F., Berk M. (2012). Minocycline. *CNS drugs*, 26(5), 391-401. doi:10.2165/11632000-000000000-00000
 22. Dias V.V., Balanzá-Martinez V., Soeiro-de-Souza M.G., Moreno R.A., Figueira M.L., Machado-Vieira R., Vieta E. (2012). Pharmacological approaches in bipolar disorders and the impact on cognition: a critical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 126(5), 315-331. doi:10.1111/j.1600-0447.2012.01910.x
 23. Elgamal S., MacQueen G. (2008). Galantamine as an adjunctive treatment in major depression. *Journal of clinical psychopharmacology*, 28(3), 357-359. doi:10.1097/JCP.0b013e318172756c
 24. Fourrier C., Sampson E., Mills N.T., Baune B.T. (2018). Anti-inflammatory treatment of depression: study protocol for a randomised controlled trial of vortioxetine augmented with celecoxib or placebo. *Trials*, 19(1), 447. doi:10.1186/s13063-018-2829-7
 25. Fregni F., Boggio P.S., Nitsche M.A., Rigonatti S.P., Pascual-Leone A. (2006). Cognitive effects of repeated sessions of transcranial direct current stimulation in patients with depression. *Depression and anxiety*, 23(8), 482-484. doi:10.1002/da.20201
 26. Furey M.L., Drevets W.C. (2006). Antidepressant efficacy of the antimuscarinic drug scopolamine: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Archives of general psychiatry*, 63(10), 1121-1129. doi:10.1001/archpsyc.63.10.1121
 27. Herrera-Guzmán I., Gudayol-Ferré E., Herrera-Guzmán D., Guàrdia-Olmos J., Hinojosa-Calvo, E. Herrera-Abarca J. E. (2009). Effects of selective serotonin reuptake and dual serotonergic-noradrenergic reuptake treatments on memory and mental processing speed in patients with major depressive disorder. *Journal of psychiatric research*, 43(9), 855-863. doi:10.1016/j.jpsychires.2008.10.015
 28. Husain M.I., Chaudhry I.B., Husain N., Khoso A.B., Rahman R.R., Hamirani M.M., Young A.H. (2017). Minocycline as an adjunct for treatment-resistant depressive symptoms: a pilot randomised placebo-controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1166-1175. doi:10.1177/0269881117724352
 29. Kampf-Sherf O., Zlotogorski Z., Gilboa A., Speedie L., Lereya J., Rosca P., Shavit Y. (2004). Neuropsychological functioning in major depression and responsiveness to selective serotonin reuptake inhibi-

- tors antidepressants. *Journal of affective disorders*, 82(3), 453-459.
doi:10.1016/j.jad.2004.02.006
30. Kaser M., Deakin J.B., Michael A., Zapata C., Bansal R., Ryan D., Sahakian B.J. (2017). Modafinil improves episodic memory and working memory cognition in patients with remitted depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 2(2), 115-122.
doi:10.1016/j.bpsc.2016.11.009
 31. Katona C.L., Katona C.P. (2014). New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 10, 349.
doi:10.2147/NDT.S39544
 32. Keefe R.S., McClintock S.M., Roth R.M., Doraiswamy P.M., Tiger S., Madhoo M. (2014). Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *The Journal of clinical psychiatry*, 75(8), 864-876.
doi:10.4088/JCP.13r08609
 33. Keefe R.S., Sweeney J.A., Gu H., Hamer R.M., Perkins D.O., McEvoy J.P., Lieberman J.A. (2007). Effects of olanzapine, quetiapine, and risperidone on neurocognitive function in early psychosis: a randomized, double-blind 52-week comparison. *American Journal of Psychiatry*, 164(7), 1061-1071.
doi:10.1176/ajp.2007.164.7.1061
 34. Khan A., Ginsberg L.D., Asnis G.M., Goodwin F.K., Davis K.H., Krishnan A.A., Adams B.E. (2004). Effect of lamotrigine on cognitive complaints in patients with bipolar I disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 65(11), 1483-1490.
doi:10.4088/JCP.v65n1107
 35. Kishi T., Matsunaga S., Iwata N. (2017). A meta-analysis of memantine for depression. *Journal of Alzheimer's Disease*, 57(1), 113-121.
doi:10.3233/JAD-161251
 36. Knight M.J., Mills N.T., Baune B.T. (2019). Contemporary methods of improving cognitive dysfunction in clinical depression. *Expert review of neurotherapeutics*, 19(5), 431-443.
doi:10.1080/14737175.2019.1610395
 37. Listunova L., Roth C., Bartolovic M., Kienzle J., Bach C., Weisbrod M., Roesch-Ely D. (2018). Cognitive impairment along the course of depression: Non-pharmacological treatment options. *Psychopathology*, 51(5), 295-305.
doi:10.1159/000492620
 38. Lundbeck. FDA Updates TrintellixR (vortioxetine) Label to Include Data Showing Improvement in Processing Speed, an Important Aspect of Cognitive Function in acute Major Depressive Disorder (MDD). (2018). Дата обновления 02.05.2018, дата обращения 30.07.2020
Доступно на: <https://globenewswire.com/news-release/2018/05/02/1495434/0/en/FDA-updates-Trintellix-vortioxetine-label-to-include-data-showing-improvement-in-processing-speed-an-important>
 - aspect-of-cognitivefunction-in-acute-Major-Depressive-Disorder-MDD.html
 39. Madhoo M., Keefe R.S., Roth R.M., Sambunaris A., Wu J., Trivedi M.H., Lasser R. (2014). Lisdexamfetamine dimesylate augmentation in adults with persistent executive dysfunction after partial or full remission of major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1388-1398.
doi:10.1038/npp.2013.334
 40. Mahableshwarkar A.R., Zajecka J., Jacobson W., Chen Y., Keefe R.S. (2015). A randomized, placebo-controlled, active-reference, double-blind, flexible-dose study of the efficacy of vortioxetine on cognitive function in major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*, 40(8), 2025-2037.
doi:10.1038/npp.2015.52
 41. Masand P.S. (2003). Tolerability and adherence issues in antidepressant therapy. *Clinical therapeutics*, 25(8), 2289-2304.
 42. McFarland A.J., Anoopkumar-Dukie S., Arora D.S., Grant G.D., McDermott C.M., Perkins A.V., Davey A.K. (2014). Molecular mechanisms underlying the effects of statins in the central nervous system. *International journal of molecular sciences*, 15(11), 20607-20637.
doi:10.3390/ijms151120607
 43. McIntyre R.S., Cha D.S., Soczynska J.K., Woldeyohannes H.O., Gallagher L.A., Kudlow P., Baskaran A. (2013). Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions. *Depression and anxiety*, 30(6), 515-527.
doi:10.1002/da.22063
 44. Millan M.J., Agid Y., Brüne M., Bullmore E.T., Carter C.S., Clayton N.S., Dubois B. (2012). Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy. *Nature reviews Drug discovery*, 11(2), 141-168.
doi:10.1038/nrd3628
 45. Misiak B., Beszlej J.A., Kotowicz K., Szewczuk-Bogusławska M., Samochowiec J., Kucharska-Mazur J., Frydecka D. (2018). Cytokine alterations and cognitive impairment in major depressive disorder: From putative mechanisms to novel treatment targets. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 80, 177-188.
doi:10.1016/j.pnpbp.2017.04.021
 46. Miskowiak K., Inkster B., O'Sullivan U., Selvaraj S., Goodwin G.M., Harmer C.J. (2008). Differential effects of erythropoietin on neural and cognitive measures of executive function 3 and 7 days post-administration. *Experimental brain research*, 184(3), 313-321.
 47. Miskowiak K.W., Vinberg M., Christensen E.M., Bukh J.D., Harmer C.J., Ehrenreich H., Kessing L.V. (2014). Recombinant human erythropoietin for treating treatment-resistant depression: a double-blind, randomized, placebo-controlled phase 2 trial. *Neuropsychopharmacology*, 39(6), 1399-1408.

- doi:10.1038/npp.2013.335
48. Miskowiak K.W., Ott C.V., Petersen J.Z., Kessing L.V. (2016). Systematic review of randomized controlled trials of candidate treatments for cognitive impairment in depression and methodological challenges in the field. *European Neuropsychopharmacology*, 26(12), 1845-1867. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.09.641
 49. Mohn C., Rund B.R. (2019). Neurocognitive function and symptom remission 2 years after ECT in major depressive disorders. *Journal of Affective Disorders*, 246, 368-375. doi:10.1016/j.jad.2018.12.083
 50. Mospan C.M. Are statins protective or harmful to cognitive function? *Journal of the American Academy of Pas*. 2016;29(1):11-12.
 51. Nierenberg A.A., Loft H., Olsen C.K. Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine. *Journal of Affective Disorders*. 2019;250:35-42.
 52. Ortinski P., Meador K.J. Cognitive side effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5:60-65. doi:10.1016/j.yebeh.2003.11.008
 53. Ott C.V., Vinberg M., Kessing L.V., Miskowiak K.W. The effect of erythropoietin on cognition in affective disorders—Associations with baseline deficits and change in subjective cognitive complaints. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(8):1264-1273. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.05.009
 54. Pehrson A.L., Hillhouse T.M., Haddjeri N., Rovera R., Porter J.H., Mørk A., Sanchez C. Task- and Treatment Length-Dependent Effects of Vortioxetine on Scopolamine-Induced Cognitive Dysfunction and Hippocampal Extracellular Acetylcholine in Rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2016;358(3):472-482. doi:10.1124/jpet.116.233924
 55. Pelton G.H., Harper O.L., Roose S.P., Marder K., D'Antonio K., Devanand D.P. Combined treatment with memantine/es-citalopram for older depressed patients with cognitive impairment: a pilot study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 2016;31(6):648-655. doi:10.1002/gps.4375
 56. Prado C.E., Watt S., Crowe S.F. A meta-analysis of the effects of antidepressants on cognitive functioning in depressed and non-depressed samples. *Neuropsychology review*. 2018;28(1):32-72. doi:10.1007/s11065-018-9369-5
 57. Pu S., Setoyama S., Noda T. Association between cognitive deficits and suicidal ideation in patients with major depressive disorder. *Scientific reports*. 2017;7(1):1-6. doi:10.1038/s41598-017-12142-8
 58. Rigal A., Mouchabac S., Peretti C.S. Interest of scopolamine as a treatment of major depressive disorder. *L'Encephale*. 2016;42(6):568.
 59. Roca M., López-Navarro E., Monzón S., Vives M., García-Toro M., García-Campayo J., Gili M. Cognitive impairment in remitted and non-remitted depressive patients: A follow-up comparison between first and recurrent episodes. *European Neuropsychopharmacology*. 2015;25(11):1991-1998. doi:10.1016/j.euroneuro.2015.07.020
 60. Roiser J.P., Sahakian B.J. Hot and cold cognition in depression. *CNS spectrums*. 2013;18(3):139-149. doi:10.1017/S1092852913000072
 61. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. (2016). The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(2). doi:10.1093/ijnp/pyv082
 62. Russo M., Mahon K., Burdick K.E. (2015). Measuring cognitive function in MDD: emerging assessment tools. *Depression and anxiety*, 32(4), 262-269.
 63. Sanchez C., Asin K.E., Artigas F. (2015). Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacology & therapeutics*, 145, 43-57. doi:10.1016/j.pharmthera.2014.07.001
 64. Sarter M., Lustig C., Taylor S.F. (2012). Cholinergic contributions to the cognitive symptoms of schizophrenia and the viability of cholinergic treatments. *Neuropharmacology*, 62(3), 1544-1553. doi:10.1016/j.neuropharm.2010.12.001
 65. Scuteri A., Spazzafumo L., Cipriani L., Gianni W., Corsonello A., Cravello L., Sebastiani M. (2011). Depression, hypertension, and comorbidity: disentangling their specific effect on disability and cognitive impairment in older subjects. *Archives of gerontology and geriatrics*, 52(3), 253-257. doi:10.1016/j.archger.2010.04.002
 66. Semkovska M., Quinlivan L., O'Grady T., Johnson R., Collins A., O'Connor J., Glood T. (2019). Cognitive function following a major depressive episode: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 6(10), 851-861. doi:10.1016/S2215-0366(19)30291-3
 67. Semkovska M., Ahern E. (2017). Online neurocognitive remediation therapy to improve cognition in community-living individuals with a history of depression: A pilot study. *Internet Interventions*, 9, 7-14. doi:10.1016/j.invent.2017.04.003
 68. Shemesh E., Rudich A., Harman-Boehm I., Cukierman-Yaffe T. (2012). Effect of intranasal insulin on cognitive function: a systematic review. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 97(2), 366-376. doi:10.1210/jc.2011-1802
 69. Silberner J. (2019). Ketamine based drug should be available for treatment resistant depression, says FDA panel.
 70. Soh J.F., Almadani A., Beaulieu S., Rajji T., Mulsant B. H., Su C.L., Schaffer A. (2020). The effect of atorvastatin on cognition and mood in bipolar

- disorder and unipolar depression patients: A secondary analysis of a randomized controlled trial. *Journal of affective disorders*, 262, 149-154.
71. Spielman L.J., Little J.P., Klegeris A. (2014). Inflammation and insulin/IGF-1 resistance as the possible link between obesity and neurodegeneration. *Journal of neuroimmunology*, 273(1-2), 8-21. doi:10.1016/j.jneuroim.2014.06.004
72. Stranks E.K., Crowe S.F. (2014). The acute cognitive effects of zopiclone, zolpidem, zaleplon, and eszopiclone: a systematic review and meta-analysis. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 36(7), 691-700. doi:10.1080/13803395.2014.928268
73. Strzelecki D., Tabaszewska A., Barszcz Z., Józefowicz O., Kropiwnicki P., Rabe-Jabłońska J. (2013). A 10-week memantine treatment in bipolar depression: a case report. Focus on depressive symptomatology, cognitive parameters and quality of life. *Psychiatry Investigation*, 10(4), 421. doi:10.4306/pi.2013.10.4.421
74. Timm C., Rachota-Ubl B., Beddig T., Zamoscik V.E., Ebner-Priemer U., Reinhard I., Kuehner C. (2018). Mindfulness-based attention training improves cognitive and affective processes in daily life in remitted patients with recurrent depression: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 87(3). doi:10.1159/000488862
75. Veselinović T., Scharpenberg M., Heinze M., Cordes J., Mühlbauer B., Juckel G., Bleich S. (2019). Disparate effects of first and second generation antipsychotics on cognition in schizophrenia—Findings from the randomized NeSSy trial. *European Neuropsychopharmacology*, 29(6), 720-739. doi:10.1016/j.euroneuro.2019.03.014
76. Wang J., Vila-Rodriguez F., Ge R., Gao S., Gregory E., Jiang W., Wang G. (2020). Accelerated magnetic seizure therapy (aMST) for treatment of major depressive disorder: A pilot study. *Journal of Affective Disorders*, 264, 215-220. doi:10.1016/j.jad.2019.12.022
77. Wingo A.P., Wingo T.S., Harvey P.D., Baldessarini R.J. (2009). Effects of lithium on cognitive performance: a meta-analysis. In *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]*. Centre for Reviews and Dissemination (UK). doi:10.4088/JCP.08r04972
78. Wolkenstein L., Plewnia C. (2013). Amelioration of cognitive control in depression by transcranial direct current stimulation. *Biological psychiatry*, 73(7), 646-651. doi:10.1016/j.biopsych.2012.10.010
79. Xiao L., Feng L., Zhu X.Q., Feng Y., Wu W.Y., Ungvari G.S., Wang G. (2018). Comparison of residual depressive symptoms and functional impairment between fully and partially remitted patients with major depressive disorder: a multicenter study. *Psychiatry research*, 261, 547-553. doi:10.1016/j.psychres.2018.01.020
80. Yatham M.S., Yatham K.S., Ravindran A.V., Sullivan F. Do statins have an effect on depressive symptoms? A systematic review and meta-analysis. *Journal of affective disorders*. 2018;257:55-63. doi:10.1016/j.jad.2019.07.002
81. Zavodnick A.D., Ali R. Lamotrigine in the treatment of unipolar depression with and without comorbidities: a literature review. *Psychiatric Quarterly*. 2012;83(3):371-383. doi:10.1007/s11126-012-9208-4
82. Zheng W., Zhu X.M., Zhang Q.E., Cheng G., Cai D.B., He J., Xiang Y.T. Adjunctive minocycline for major mental disorders: a systematic review. *Journal of Psychopharmacology*. 2019;33(10):1215-1226. doi:10.1177/0269881119858286
83. Zuckerman H., Pan Z., Park C., Brietzke E., Musial N., Shariq A.S., McIntyre R.S. Recognition and treatment of cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Frontiers in Psychiatry*. 2018;9:655. doi:10.3389/fpsy.2018.00655

Поступила 04.09.2020

Received 04.09.2020

Принята в печать 07.12.2020

Accepted 07.12.2020