



Когнитивные расстройства при депрессии и новые мишени терапии

Г.Р. Табеева

Адрес для переписки: Гюзьяль Рафкатовна Табеева, grtabeeva@gmail.com

Одним из ключевых симптомов депрессии, определяющих тяжесть заболевания, являются расстройства в различных аспектах когнитивной сферы, таких как память, внимание, исполнительные функции. Они приводят к значительным нарушениям трудоспособности, физического и социального функционирования, повышают вероятность рецидива депрессии и не дают достичь полной ремиссии. Существующие стратегии лечения депрессии позволяют скорректировать аффективные симптомы в большинстве случаев. Многие антидепрессанты демонстрируют способность воздействовать на отдельные когнитивные симптомы. Доказанным прямым и косвенным влиянием на субъективные и объективные параметры когнитивного функционирования обладает вортиоксетин с мультимодальным механизмом действия. Эффективность вортиоксетина в отношении ключевых симптомов депрессии, влияние на функциональную активность и благоприятный профиль переносимости ставят его применение в ряд приоритетных методов лечения пациентов с депрессивными расстройствами.

Ключевые слова: депрессия, большой депрессивный эпизод, когнитивные нарушения, повседневное функционирование, антидепрессанты

Введение

Депрессия – одно из самых распространенных психических расстройств и ведущая причина инвалидизации во всем мире [1]. Ежегодно диагноз большого депрессивного расстройства устанавливается 6,7% взрослого населения США [2]. Когнитивные, эмоциональные и соматические проявления депрессии приводят к значительным нарушениям трудоспособности, физического и социального функ-

ционирования. Косвенные затраты, связанные только со снижением продуктивности труда по причине депрессивного расстройства, составляют свыше 60% общего экономического бремени депрессий, что двукратно превышает размеры прямых затрат [3].

Для диагностики депрессии используют валидизированные инструменты. В США это Диагностическое и статистическое руководство по психичес-

ким расстройствам (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5), разработанное Американской психиатрической ассоциацией [4], в России – Международная классификация заболеваний (МКБ-10), одобренная Всемирной организацией здравоохранения. Одним из базисных элементов и в той, и в другой классификации является категория депрессивного эпизода. Несмотря на несколько разные названия – большой депрессивный эпизод в DSM-5 и депрессивный эпизод в МКБ-10, критерии диагностики весьма близки (таблица). Поскольку подавляющее большинство клинических исследований, особенно регистрационных, проводится с использованием критериев DSM, то в некоторых инструкциях по применению антидепрессантов в качестве показаний указаны большой депрессивный эпизод или большое депрессивное расстройство (БДР). Диагноз большого депрессивного расстройства (по DSM), как и диагноз рекуррентного депрессивного расстройства, ставится при возникновении повторного депрессивного эпизода. После первого депрессивного эпизода риск развития повторного эпизода составляет 50–60%, после второго – 70%, а четвертого – достигает 90%. Свыше 75% пациентов с депрессией имеют более одного депрессивного эпизода,



Критерии диагностики большого депрессивного эпизода по DSM-5 и депрессивного эпизода по МКБ-10

DSM-5	МКБ-10
<p>Наличие по крайней мере пяти из нижеследующих симптомов, присутствующих одновременно не менее двух недель и приводящих к изменению в функционировании. Обязательно наличие одного из первых двух симптомов:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ подавленное настроение большую часть дня; ■ снижение интереса или удовольствия во всех или большинстве видов деятельности; ■ значительная непреднамеренная потеря или прибавка веса; ■ бессонница или избыточный сон; ■ ажитация или психомоторная заторможенность, заметная для окружающих; ■ усталость или потеря энергии; ■ чувство беспомощности или чрезмерной вины; ■ снижение способности мыслить/концентрироваться или нерешительность; ■ повторные мысли о смерти 	<p>Для того чтобы поставить диагноз «депрессия», нужно иметь минимум два основных и два дополнительных симптома при длительности состояния в течение не менее двух недель.</p> <p>Основные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ сниженное настроение; ■ утрата интересов и возможности испытывать удовольствие; ■ снижение жизненного тонуса и активности. <p>Дополнительные симптомы:</p> <ul style="list-style-type: none"> ■ нарушение концентрации внимания; ■ снижение самооценки; ■ идеи самообвинения; ■ суицидальные мысли или действия; ■ пессимистическая оценка будущего; ■ нарушение сна; ■ нарушение аппетита

и как правило, повторные эпизоды возникают в течение двух лет [5]. Столь высокий показатель рецидива депрессии свидетельствует о том, что существуют определенные факторы, которые увеличивают риск развития повторных эпизодов этого расстройства. Кроме того, около половины пациентов в ремиссии испытывают персистирующие симптомы депрессии [5]. Именно поэтому понимание связи между резидуальными симптомами депрессии и их неблагоприятным воздействием на течение заболевания и уровень социального и профессионального функционирования играет ключевую роль в оптимальном ведении пациентов с БДР.

Течение депрессии и уровень повседневного функционирования

В соответствии с золотым стандартом основной целью лечения депрессии является полное разрешение симптомов и улучшение повседневного функционирования (качества жизни) [6]. Ответ на лечение подразумевает достижение клинически значимого уменьшения тяжести симптомов на 50% относительно их исходного (до начала терапии) уровня. Понятия «ремиссия» и «восстановление» предполагают, что симптомы депрессии практически отсутствуют.

Во многих клинических исследованиях ремиссия определяется по уменьшению баллов по оценочным шкалам, что, как правило, не соответствует полному устранению симптоматики [7]. Более того, подавленное настроение и потеря интереса обычно клинически перекрывают другие симптомы депрессии, поэтому улучшение настроения может ошибочно интерпретироваться как состояние ремиссии. Таким образом, на практике в состоянии ремиссии, как правило, полного разрешения симптомов не наблюдается даже после нескольких этапов лечения и заболевание характеризуется затяжным тяжелым течением из-за постоянно персистирующих симптомов [7, 8].

Исследование STAR*D, в котором участвовало около 4000 пациентов, показало, что уровень суммарной ремиссии после четырех этапов лечения составил 67%. Однако примерно у 70% пациентов в течение года произошел рецидив заболевания. Симптомы, которые сохранялись во время ремиссии, предопределяли рецидивирующий характер течения депрессии и в конечном счете резистентность к лечению [8].

В трехлетнем проспективном наблюдении за 267 пациентами каждую неделю оценивали отдельные клинические симптомы в разные

фазы депрессивного расстройства [9]. Больные, у которых имел место рецидив в течение восьми недель, сообщили о большей тяжести симптомов в период ремиссии по сравнению с больными, которые находились в состоянии ремиссии дольше восьми недель (то есть при выздоровлении). При этом кумулятивный эффект персистирующих субпороговых симптомов, по-видимому, послужил триггером для нового рецидива заболевания.

В целом эти наблюдения скорее указывают на то, что большой депрессивный эпизод исходно полностью не подвергается ремиссии, протекая в субсиндромальной форме. Это согласуется с тем, что у пациентов с некупированными симптомами депрессии в три раза чаще развиваются рецидивы по сравнению с теми, у кого достигаются асимптомные ремиссии [9]. Более того, ощущение хорошего самочувствия и возвращение состояния к преморбидному уровню функционирования для пациентов важнее, чем облегчение основных симптомов заболевания. Между тем улучшение функциональных возможностей часто отстает от разрешения таких симптомов, как гипотимия [10]. Причины отставленности эффектов восстановления оптимального уровня функционирования не совсем по-

психиатрия



няты. Однако к главным симптомам, которые выражено негативно влияют на функциональный потенциал, относятся симптомы, которые обычно персистируют, несмотря на лечение: усталость, нарушения сна и бодрствования и когнитивная дисфункция [5, 11, 12]. Так, среди наиболее дезадаптирующих симптомов пациенты указывают усталость и потерю энергии, расстройства сна, трудности концентрации внимания и нарушения памяти [11, 13, 14].

Анализ спектра клинической симптоматики в период ремиссии и его роли в прогрессировании заболевания – ключевые аспекты в поиске оптимальных стратегий лечения. Хотя традиционно депрессия рассматривалась как аффективное расстройство, исследования последних двух десятилетий ярко продемонстрировали более широкий спектр ее клинической феноменологии и одновременно позволили прояснить роль когнитивного функционирования как ключевого фактора, предопределяющего течение и исходы заболевания, а также одновременно выступающего мишенью для новых терапевтических интервенций.

Профиль когнитивных нарушений при депрессии

Нарушения мышления и концентрации внимания, трудность принятия решений – ключевые диагностические признаки депрессии (см. таблицу) [4]. Наряду с этим именно когнитивные симптомы длительно персистируют и нарушают повседневное функционирование пациентов [9, 15]. В трехлетнем проспективном исследовании H.J. Conradi и соавт. продемонстрировали, что у пациентов с БДР в периоды, когда состояние соответствовало большому депрессивному эпизоду, признаки когнитивных нарушений присутствовали в течение 94% времени, а в периоды ремиссии – в течение 44%. Во время ремиссии другие резидуальные симптомы наблюдались реже, чем когнитивные нарушения: на проблемы со сном приходилось 39% времени, потеря энергии –

35%, сниженное настроение – 21% времени.

У пациентов с депрессией по сравнению с лицами без депрессии выявляются нарушения во всех когнитивных доменах, включая непосредственную память, внимание, скорость мыслительных процессов, зрительно-пространственные функции и обучаемость, что негативно сказывается на функционировании, несмотря на достигаемое в ремиссии ослабление симптомов депрессии [15]. Схожие результаты (показатели нейропсихологического тестирования у пациентов с ремиттирующей униполярной депрессией ниже, чем у лиц без депрессии) получены в систематическом обзоре 11 крупных наблюдательных исследований [16]. Устойчивые когнитивные нарушения, персистирующие после завершения большого депрессивного эпизода, часто приводят к фрустрации, заниженной самооценке, изменениям межличностных внутрисемейных отношений, профессиональных коммуникаций и социальной активности. Кроме того, когнитивные расстройства оказывают кумулятивное влияние на функциональные возможности пациентов и ассоциированы с большей продолжительностью депрессивных эпизодов, что указывает на необходимость ее диагностики и лечения [17].

Исполнительные функции, которые рассматриваются как способности планирования, принятия решений, поддержания скорости обработки информационных процессов и переключения с одного вида деятельности на другой, по сути обеспечивают разные формы изменения поведения при получении новой информации, генерируя стратегии или определяя сложные действия. Нарушения в различных аспектах этой функции зарегистрированы у пациентов с БДР в разные фазы заболевания [18].

В нескольких исследованиях сообщалось о том, что у пациентов с БДР имеет место дефицит внимания при выполнении ряда задач. Функции, связанные с вниманием, включают

поддержание скорости обработки информации, селективное внимание и автоматическую обработку, что в большей степени отражает функциональную активность лобных долей. Пациенты с БДР хуже справляются с заданиями, которые задействуют именно показатели внимания, в то время как производительность автоматической обработки информации у них не страдает [19]. Кроме того, нарушения внимания чаще всего регистрируются в острой фазе заболевания.

Внимание – процесс, который определяет объем и качество обработки информации. Функция элементарных форм внимания связана со структурами верхних отделов ствола, а также ретикулярной формацией среднего мозга, поддерживающей состояние бодрствования. Более высокие (селективные) формы внимания к конкретному раздражителю с соответствующим ингибированием влияния периферических раздражителей требуют участия структур мозга, задействующих процессы более высокого порядка: лимбической коры (гиппокамп, миндалевидного комплекса, хвостатого ядра), лобной и теменной доли коры головного мозга (лобной каллозальной извилины, орбитальной коры, дорсолатеральной префронтальной коры), а также части базальных ядер и таламуса [20]. Предполагается, что дисфункция в префронтальной коре и каллозальной извилине, обнаруженная при нейровизуализации, в первую очередь ответственна за нарушения внимания у пациентов с БДР [21]. Пациенты с депрессией нередко сообщают о трудностях в поддержании концентрации, привлечения и переключения внимания. В целом нарушения внимания предшествуют появлению симптомов депрессии, что нередко наблюдается у пациентов старше 85 лет.

Пациенты с депрессивными расстройствами часто жалуются на расстройства памяти, которые легко обнаруживаются при выполнении тестов на воспроизведение. Дефекты краткосрочной памяти могут быть связаны с на-



рушениями внимания и процессов активного ингибирования, а также трудностями информационного кодирования. У пациентов с депрессивными расстройствами нарушения декларативной памяти представлены ярче, поскольку ухудшение способности запоминания, как правило, предшествует диагностике депрессии и может рассматриваться как субклинический маркер заболевания [22].

Депрессивные расстройства также влияют на качество воспроизведения. Например, пациентам легче вспомнить слова, ситуации и факты отрицательного характера, чем нейтрального содержания, они лучше запоминают события с негативными исходами.

По мере течения БДР процесс обучения и усвоения новой информации прогрессивно ухудшается параллельно со снижением производительности труда. И несмотря на улучшение настроения после восьми недель приема селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), эти нарушения сохраняются [23].

Нарушения оперативной памяти и исполнительных функций также присутствуют у детей и подростков с депрессией, а специальное нейропсихологическое тестирование обнаруживает элементы лобной дисфункции у здоровых родственников пациентов с депрессией и детей с семейным анамнезом депрессии [24]. Хотя депрессия приводит к нарушению исполнительных функций в любом возрасте, особенно заметно это у лиц старше 60 лет. У них возникают трудности при выполнении повседневных задач и принятии решений, связанных с планированием, формулировкой и тестированием гипотез, что в некоторой степени обусловлено дефектом абстрактного мышления в сочетании с закономерными процессами когнитивного старения.

Нейробиология депрессии и новые мишени терапевтических воздействий

Исходя из данных современных исследований, представления

о биологических основах аффективных расстройств в целом предполагают обсуждение различных факторов, включая генетические, эпигенетические, биохимические и психосоциальные. Среди них рассмотрение структурно-функциональных особенностей отдельных областей мозга дает новые возможности для понимания нейробиологии депрессии, ее индивидуального течения, клинических проявлений и ответов на лечение [25].

Идентифицированы определенные структурные и/или функциональные изменения в областях мозга, участвующих в эмоциональных реакциях, когнитивном контроле, обучении и/или формировании памяти. Например, у пациентов с депрессией при различных методах функциональной нейровизуализации обнаруживается уменьшение объема гиппокампа. Параметры этого дефекта положительно коррелируют с частотой и продолжительностью депрессивных эпизодов [25]. Как известно, гиппокамп играет ключевую роль в процессах формирования памяти, гомеостатической адаптации к стрессовым стимулам и обработке эмоций [26]. Объем гиппокампа уменьшается после дебюта заболевания, что подчеркивает важность раннего выявления и лечения когнитивных нарушений при депрессии [27].

У пациентов с депрессией среди значимых паттернов структурно-функциональных особенностей следует выделить и другие изменения, которые независимо друг от друга влияют на когнитивный дефицит. Среди них – изменения метаболических показателей, которые регистрируются в префронтальных и лимбических зонах [28], снижение объема серого вещества в теменно-височных областях, изменения функциональной активности височных областей и мозжечка [29]. Конкретный характер взаимоотношений структурных изменений областей мозга, их функциональных возможностей и разных симптомов БДР оста-

ется не до конца понятным. Тем не менее паттерн этих нарушений указывает на участие систем, которые включают вышеперечисленные образования мозга и с дисфункцией которых традиционно связывают формирование ключевых симптомов депрессии [30].

Функционирование этих областей мозга модулируется моноаминергической нейротрансмиссией. Серотонинергические, норадренергические и дофаминергические моноаминергические системы происходят из ствола мозга, и каждая из них имеет проекции в различные отделы мозга. Взаимозависимые биологические эффекты серотонина, норадреналина и дофамина опосредуются их родственными транспортерами и рецепторами [31]. Например, 5-НТ_{2А}- и 5-НТ_{2С}-подтипы серотониновых рецепторов обладают способностью ингибировать постсинаптические взаимосвязи норадренергической и дофаминергической систем. Подтипы D₂-дофаминовых рецепторов и альфа-1-адренорецепторов могут положительно сказываться на нейротрансмиссии серотонина, в то время как пресинаптические альфа-2-адренорецепторы скорее ослабляют сигнальную передачу серотонина [31]. Кроме того, в дополнение к прямому воздействию на внеклеточные уровни моноаминов постсинаптические 5-НТ-рецепторы (в частности, 5-НТ_{1А}, 5-НТ₃, 5-НТ₇) модулируют ингибирующие ГАМК интернейроны, которые в свою очередь влияют на высвобождение собственно серотонина, ацетилхолина, норадреналина, дофамина и глутамата [22]. В целом нейрональная основа обеспечения таких процессов, как настроение, удовольствие, мотивация, и зависимых от них познавательных и исполнительных функций представляет собой систему взаимосвязанной моноаминергической нейротрансмиссии [31]. Нарушения функциональной сопряженности этих взаимосвязанных нейронных сетей, по-видимому, непосредственно отвечают за начало и прогрессирование БДР [31]. Аберрантные дофаминер-

психиатрия



гические и норадренергические сигнальные процессы негативно влияют на мотивацию – главную движущую силу целенаправленного поведения и отвечающих за него исполнительных функций. Нарушения серотонинергической нейротрансмиссии также формируют, по крайней мере частично, патофизиологическую основу ангедонии, чувства вины и других проявлений депрессии [30]. Кроме того, серотонинергические и норадренергические системы имеют нисходящие сигнальные проекции, которые опосредуют симптомообразование физической усталости и вызванных ей соматических симптомов [32]. Моноаминергические системы оказывают «нисходящее» действие, как тормозное, так и стимулирующее, на взаимосвязанные нейронные сети, нарушения в которых могут манифестировать симптомами депрессии и способствовать прогрессированию болезни. Эта модель служит основным обоснованием современной концепции антидепрессивной терапии. Кроме того, нейровизуализационные исследования в этой области показали, что антидепрессанты могут вызывать обратное развитие функциональных изменений, наблюдаемых у пациентов с депрессией [28].

Современные подходы к лечению депрессии предполагают использование препаратов первой линии, которые включают СИОЗС, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и ингибиторы обратного захвата норадреналина-дофамина [6]. В механизмах действия этих классов антидепрессантов ключевую роль играют тонкие изменения в моноаминергических системах. Препараты избирательно ингибируют серотониновый транспортер (Serotonin Transporter – SERT), транспортер норадреналина (Norepinephrine Transporter – NET) и/или транспортер дофамина (Dopamine Transporter – DAT) и тем самым увеличивают внутрисинаптические концентрации соответствующи-

щих моноаминов, что в свою очередь сказывается на активности взаимосвязанных нейромедиаторных систем. Однако антидепрессанты могут несколько различаться по свойствам. Хотя все СИОЗС в основном ингибируют SERT, отдельные представители также влияют на норадреналин и дофамин. Например, пароксетин слабо ингибирует NET, а сертралин – DAT. Кроме того, хотя пароксетин и флувоксамин имеют одинаковые периоды полураспада, пароксетин, который также связывается с холинергическими рецепторами и NET, в десять раз чаще вызывает реакцию отмены и синдром отмены СИОЗС [33]. Поэтому тщательный анализ клинической симптоматики и понимание особенностей фармакологических эффектов антидепрессантов являются главными ориентирами при выборе стратегии антидепрессивной терапии [20].

Как известно, астения, нарушения сна и бодрствования и когнитивная дисфункция входят в число наиболее дезадаптирующих симптомов, поскольку часто сохраняются в форме резидуальной симптоматики после терапии антидепрессантами и оказывают неординарное влияние на функционирование пациентов [34]. Для обеспечения полной ремиссии и особенно для минимизации риска рецидива необходимо идентифицировать эти проявления и использовать терапию, направленную на их купирование. Важность такого подхода демонстрируют результаты STAR*D и других исследований [8]. Не отвечают на антидепрессанты и отказываются от их приема из-за неэффективности и побочных эффектов 52% пациентов с БДР [35]. Среди самых популярных причин отказа от лечения – сексуальная дисфункция и увеличение массы тела. В повседневной практике врачам нередко приходится оптимизировать дозу назначаемого антидепрессанта, перекласться на альтернативное лекарственное средство или рассматривать один из видов адъювантной терапии. Почти треть пациентов, которые

не отвечают на первоначальную терапию СИОЗС, хорошо откликаются на другой антидепрессант [8]. Адъювантная терапия может включать психотерапевтические подходы и комбинированное лечение, в том числе назначение второго антидепрессанта иного класса и с другим механизмом действия или атипичного антипсихотика [4]. Между тем предпочтительность монотерапии из-за простоты применения и безопасности в клинической практике – ключевая стратегия лечения депрессии. Поэтому перспективной считается монотерапия препаратами с мультимодальными эффектами и множественными механизмами действия, в том числе благодаря возможностям их дополнительного влияния на функционально дезадаптирующие симптомы и для лучшего контроля за побочными эффектами. Мультимодальные препараты взаимодействуют как с моноаминовыми транспортерами, так и с мембранными рецепторами, используя два разных формата модуляции нейрональной сигнальной активности, что может улучшить симптоматический ответ и одновременно снизить риск побочных эффектов, связанных с лечением.

Вортиоксетин (Бринтелликс) представляет собой новый мультимодальный антидепрессант с двумя типами действия в отношении серотонинергической нейротрансмиттерной системы: он ингибирует SERT и, кроме того, модулирует эффекты нескольких рецепторов серотонина [36]. Он агонист 5-НТ_{1A}-рецепторов, частичный агонист 5-НТ_{1B}-рецепторов, антагонист 5-НТ₃-, 5-НТ₇- и 5-НТ_{1D}-рецепторов. Согласованное воздействие вортиоксетина на эти множественные серотонинергические мишени, по-видимому, непосредственно и прямо модулирует нейротрансмиссию в нескольких системах, включая серотонинергическую, норадренергическую, дофаминергическую, гистаминергическую, холинергическую, глутаматергическую (увеличивая нейротранс-



миссию) и ГАМКергическую (снижая нейротрансмиссию) [37]. Это влияние на уровни нескольких систем объясняет антидепрессивные, анксиолитикоподобные и прокогнитивные свойства вортиоксетина, наблюдаемые в доклинических исследованиях. Примечателен полученный в этих исследованиях эффект на моделях депрессии, резистентной к СИОЗС/СИОЗСН, а также способность обращать когнитивные расстройства на различных животных моделях [37].

Вортиоксетин имеет линейный фармакокинетический профиль пропорционально дозе в диапазоне 2,5–60 мг/сут, который не зависит от приема пищи [37]. Препарат медленно, но хорошо всасывается после перорального введения, достигая пиковой концентрации в плазме через 7–11 часов, абсолютная биодоступность составляет 75%. Вортиоксетин почти полностью (98–99%) связан с белками плазмы. Стабильные концентрации в плазме достигаются за две недели [38]. Вортиоксетин интенсивно метаболизируется в печени, прежде всего путем окисления (в основном опосредованного CYP2D6) и последующего глюкуронирования. Получающиеся в результате неактивные метаболиты выделяются с мочой (примерно две трети) и фекалиями (примерно одна треть). Средний период полувыведения – 66 часов [37].

Влияние вортиоксетина на когнитивные функции пациентов с рецидивирующим, умеренным и тяжелым БДР изучены в трех рандомизированных двойных слепых плацебоконтролируемых исследованиях продолжительностью восемь недель [39–41]. Пациенты, рандомизированные в группу вортиоксетина, получали либо фиксированные (5, 10 либо 20 мг/сут), либо гибкие (10–20 мг/сут) дозы препарата. В двух [40, 41] из трех исследований применялся дулоксетин 60 мг/сут в качестве препарата сравнения.

Кратковременное лечение вортиоксетином в дозах 5–20 мг/сут значительно улучшало когнитив-

ные функции у пациентов с БДР, по данным результатов различных объективных нейропсихологических тестов, охватывающих несколько когнитивных доменов: Теста замены цифровых символов/кодирования (Digit Symbol Substitution Test – DSST), который позволяет оценить исполнительные функции, скорость обработки и внимание, Теста последовательных соединений (Trail Making Test – TMT-A, TMT-B), а также теста Рея на слухоречевое заучивание (Rey Auditory Verbal Learning Test – RAVLT). Вортиоксетин в фиксированных или гибких дозах 10–20 мг/сут был эффективнее плацебо в отношении первичных конечных точек в исследованиях CONNECT (изменение DSST на восьмой неделе от начала терапии) и FOCUS (изменение DSST и RAVLT на восьмой неделе от начала терапии) [39, 40]. Оценки DSST и RAVLT были вторичными конечными точками в исследовании ELDERLY [41]. В обоих исследованиях эффекты вортиоксетина значительно превосходили плацебо ($p < 0,05$), за исключением динамики теста RAVLT в исследовании FOCUS, в котором отличия от плацебо были менее значимыми. В исследовании FOCUS благоприятное влияние вортиоксетина на показатели DSST наблюдалось в большинстве подгрупп пациентов, различающихся по возрасту, полу, индексу массы тела, уровню образования, профессиональному статусу, количеству предшествующих и длительности текущего большого депрессивного эпизода [39].

Важно отметить, что положительное влияние вортиоксетина на показатели когнитивного функционирования в основном не зависело от ослабления на фоне его приема депрессивных симптомов, которые оценивались по шкале Монтгомери – Асберг для оценки депрессии (Montgomery – Asberg Depression Rating Scale – MADRS) и шкале Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression – HAM-D). В соответствии с результатами метаанализа

всех трех исследований, вортиоксетин значительно ($p < 0,0001$) улучшал показатели теста DSST, и эта динамика не коррелировала с изменениями общего балла MADRS [42]. Например, в исследовании FOCUS был получен более выраженный эффект вортиоксетина, который не опосредовался более высоким антидепрессивным ответом в этой популяции больных [39]. Проведенный анализ этих изменений в подгруппах с различной динамикой общего балла MADRS показал, что уже на восьмой неделе терапии прокогнитивный эффект вортиоксетина был достоверно выше такового плацебо в обеих подгруппах работающих пациентов с БДР [42].

Значительная ($p < 0,001$) положительная динамика на фоне применения вортиоксетина по сравнению с плацебо отмечена по всем другим нейропсихологическим тестам, которые были вторичными конечными точками в исследовании FOCUS: TMT-A и TMT-B, тест Струпа и др. При анализе подгруппы работающих пациентов обе дозы вортиоксетина оказались значительно эффективнее плацебо по основным нейропсихологическим тестам, за исключением отсутствия достоверной динамики по тесту Струпа в дозе 10 мг/сут [39]. Что касается субъективных характеристик оценки когнитивных функций, то в группе вортиоксетина значительно ($p < 0,05$) улучшились показатели теста субъективной оценки когнитивного дефицита [40]. При сравнении эффективности вортиоксетина и дулоксетина значимое улучшение показателей теста DSST в группе дулоксетина отсутствовало [42]. Качественные эффекты терапии, которые отражают характеристики повседневного функционирования, оценивались в исследовании A.R. Mahableshwarkar и соавт. [40]. Они использовали Объективную шкалу оценки повседневных навыков Калифорнийского университета (University of California San Diego Performance-Based Skills Assessment – UPSA) для оценки функциональных возможностей

психиатрия



по пяти доменам: домашняя работа, взаимоотношения, связь, финансовые операции и планирование повседневной деятельности. Кроме того, применялся Опросник ограничения работоспособности (Working Limitation Questionnaire – WLQ) для измерения производительности труда по пяти доменам: потеря производительности, управление временем, физические, умственные способности и эффективность работы. Авторы продемонстрировали, что вортиоксетин в отличие от дулоксетина способствовал значимому по сравнению с плацебо улучшению функциональных показателей теста UPSA наряду с динамикой когнитивных параметров. Примечательно, что вортиоксетин статистически значимо превосходил плацебо в снижении по субшкале WLQ «управление временем», что тесно коррелирует с когнитивными функциями в целом.

Эти результаты подтверждены в более позднем исследовании влияния вортиоксетина и эсциталопрама на аффективные и когнитивные показатели, а также параметры повседневного функционирования у пациентов с депрессией и низкой эффективностью монотерапии различными антидепрессантами [43]. В этом исследовании в параллельных группах (вортиоксетин 10–20 мг/сут и эсциталопрам 10–20 мг/сут) также использовались тесты DSST и UPSA. Продемонстрирована высокая эффективность обоих препаратов в отношении аффективных и когнитивных симптомов, а также улучшения функциональных показателей, которые к концу восьмой недели терапии отличались от исходного уровня, причем в группе вортиоксетина динамика была более выраженной. Эти данные подчеркивают необходимость анализа не только когнитивных особенностей, но и функциональной составляющей клинической феноменологии БДР с точки зрения расширенной оценки ведущих факторов, обладающих дезадаптирующим для пациентов потенциалом и одновременно позволяющих

объективизировать эффективность терапии.

Исходя из данных и краткосрочных, и долгосрочных исследований, вортиоксетин, как правило, хорошо переносится [44]. Самое распространенное побочное явление – тошнота отмечалась у 20,9–31,2% пациентов, принимавших вортиоксетин в дозе 5–20 мг/сут, и у 8,1% пациентов группы плацебо. При этом тошнота была в основном легкой или умеренной степени тяжести, зависела от дозы и чаще наблюдалась на первой неделе лечения. Ее продолжительность не превысила 9–16 дней. Частота случаев прекращения лечения, вызванных побочными эффектами, составила 4,5–7,8% в группе вортиоксетина в дозе 5–20 мг/сут и 3,6% в группе плацебо. Следует отметить, что вортиоксетин в диапазоне доз от 5 до 20 мг/сут по сравнению с плацебо не влиял на массу тела, также не зарегистрировано значимых изменений клинических лабораторных показателей, клинических сердечно-сосудистых и электрокардиографических параметров [44].

Заключение

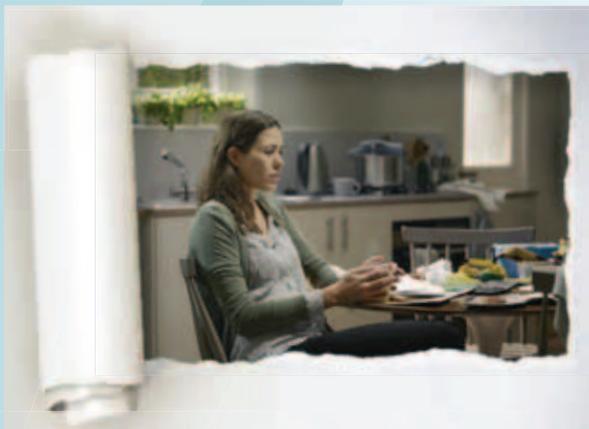
Клинические исследования последних лет показали, что некоторые представители традиционных антидепрессантов, включая СИОЗС и СИОЗСН, могут в определенной степени влиять на когнитивный дефицит, связанный с БДР. Чаще всего исследования проводятся на небольшой выборке, без плацебоконтроля и адекватной методологии оценки когнитивных функций, что не позволяет дифференцировать прямые и косвенные эффекты терапии [37]. На этом фоне ценны результаты трех крупных плацебоконтролируемых исследований эффективности вортиоксетина у взрослых с рецидивирующим БДР. В них продемонстрировано улучшение ключевых объективных показателей, которые охватывают широкий диапазон когнитивных доменов, включая исполнительные функции, внимание, обработку

информации, обучение и память. И хотя в целом указанные эффекты носили умеренный характер, улучшение этих показателей когнитивных функций, как правило, было клинически значимым и в существенной степени не зависело от улучшения депрессивной симптоматики.

В исследованиях FOCUS и CONNECT впервые получены доказательства прямого влияния вортиоксетина на когнитивные функции, что подтвердило результаты ранее выполненных исследований, в которых когнитивные параметры использовались только как предварительные неспецифические показатели [36, 37]. Эти преимущественные эффекты вортиоксетина находились в соответствии с динамикой субъективных характеристик пациентов, а также специфических показателей повседневного функционирования. Согласно последующему анализу данных исследования FOCUS, более выраженное положительное влияние на объективные и субъективные показатели когнитивного функционирования вортиоксетин оказывал у работающих пациентов с БДР по сравнению с группой пациентов в целом, которая включала как работающих, так и неработающих пациентов, что, несомненно, имеет важное практическое значение [39].

К настоящему времени накоплено множество данных о возможном влиянии различных антидепрессантов на когнитивные расстройства у пациентов с депрессией. Наиболее веские доказательства положительного прямого воздействия на несколько когнитивных доменов получены для вортиоксетина. В отношении СИОЗС, СИОЗСН и бупропиона результаты менее убедительны. Показан прокогнитивный эффект дулоксетина, но только в отношении обучения и памяти [37].

Важные с практической точки зрения результаты анализа влияния вортиоксетина и эсциталопрама на когнитивную дисфункцию у пациентов с неадекватным



Пер. укл.: ЛП-003422 от 21.01.2016

Чувствовать лучше! Делать лучше! Мыслить лучше!

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата БРИНТЕЛЛИКС

RU-BRIN-0017

Международное непатентованное название: вортиоксетин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых. **ПРОТИВПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** тяжелая почечная и печеночная недостаточность; мания и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** Режим дозирования: Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендовано продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. Прекращение лечения: Пациенты, получающие лечение препаратом Бринтелликс, могут одновременно прекратить его прием без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). Особые группы пациентов **Пожилые пациенты** У пациентов ≥ 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов ≥ 65 лет с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). **Ингибиторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии сильными ингибиторами изофермента CYP2D6 (например, бупропионом, хинидином, флуоксетином, пароксетином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Индукторы цитохрома P450** В зависимости

от индивидуальной реакции пациента может потребоваться коррекция дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Дети и подростки (младше 18 лет)** Безопасность и эффективность препарата Бринтелликс у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данных по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения** Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Сводная характеристика профиля безопасности. Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Нежелательные реакции обычно были слабо или умеренно выраженными и отмечались лишь на протяжении первых двух недель лечения. Нежелательные реакции обычно носили временный характер и, в общем, не являлись причиной отмены препарата. Нежелательные побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще наблюдались у женщин, чем у мужчин. Список нежелательных реакций. Нежелательные реакции, перечисленные ниже, распределены по частоте следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена на основании имеющихся данных). Очень часто: тошнота; часто: диарея, запор, рвота, головокружение, необычные сновидения, зуд, в том числе генерализованный; нечасто: приливы, ночные поты; частота неизвестна: серотониновый синдром. Описание отдельных нежелательных реакций **Пожилые пациенты** Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров были выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). **Сексуальная дисфункция** В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием АSEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции, вызванной терапией (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Класс-специфический эффект** Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше показали существование повышенного риска костных переломов у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, приводящий к этому риску, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина.

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ

ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ



ответом на текущее лечение антидепрессантами [43] позволяют расширить возможности клинического использования вортиоксетина при низкой эффективности антидепрессивной терапии. Переключение на вортиоксетин показано, в частности, при сохранении когнитивных нарушений, несмотря на улучшение настроения, появлении связанного

с лечением снижения сексуальной функции, прибавке веса или неадекватном терапевтическом ответе. Учитывая, что вортиоксетин обладает благоприятным профилем безопасности, в том числе в отношении сексуальной дисфункции и массы тела, в настоящее время он рассматривается как препарат первой линии лечения БДР и эффективное ан-

тидепрессивное средство при неудаче предшествующего лечения [45]. Положительное влияние вортиоксетина на когнитивные и функциональные показатели обуславливает уникальность препарата в лечении пациентов с БДР, особенно с признаками когнитивных нарушений и сохраняющимися нарушениями функционирования. *

Литература

1. Marcus M., Yasamy M.T., van Ommeren M. et al. Depression: a global public health concern. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2012.
2. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O. et al. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // Arch. Gen. Psychiatry. 2005. Vol. 62. № 6. P. 617–627.
3. Kessler R.C. The costs of depression // Psychiatr. Clin. North Am. 2012. Vol. 35. № 1. P. 1–14.
4. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2013.
5. McClintock S.M., Husain M.M., Wisniewski S.R. et al. Residual symptoms in depressed outpatients who respond by 50% but do not remit to antidepressant medication // J. Clin. Psychopharmacol. 2011. Vol. 31. № 2. P. 180–186.
6. Practice Guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. 3rd ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2010.
7. Zimmerman M., Martinez J., Attiullah N. et al. Symptom differences between depressed outpatients who are in remission according to the Hamilton Depression Rating Scale who do and do not consider themselves to be in remission // J. Affect. Disord. 2012. Vol. 142. № 1–3. P. 77–81.
8. Zisook S., Ganadjian K., Moutier C. et al. Sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR*D): lessons learned // J. Clin. Psychiatry. 2008. Vol. 69. № 7. P. 1184–1185.
9. Conradi H.J., Ormel J., de Jonge P. Symptom profiles of DSM-IV-defined remission, recovery, relapse, and recurrence of depression: the role of the core symptoms // Depress. Anxiety. 2012. Vol. 29. № 7. P. 638–645.
10. Zimmerman M., McGlinchey J.B., Posternak M.A. et al. How should remission from depression be defined? The depressed patient's perspective // Am. J. Psychiatry. 2006. Vol. 163. № 1. P. 148–150.
11. McKnight P.E., Kashdan T.B. The importance of functional impairment to mental health outcomes: a case for reassessing our goals in depression treatment research // Clin. Psychol. Rev. 2009. Vol. 29. № 3. P. 243–259.
12. Banerjee S., Chatterji P., Lahiri K. Identifying the mechanisms for workplace burden of psychiatric illness // Med. Care. 2014. Vol. 52. № 2. P. 112–120.
13. Lam R.W., Michalak E.E., Bond D.J. et al. Which depressive symptoms and medication side effects are perceived by patients as interfering most with occupational functioning? // Depress. Res. Treat. 2012. Vol. 2012. ID 630206.
14. Saltiel P.F., Silvershein D.I. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine // Neuropsychiatr. Dis. Treat. 2015. Vol. 11. P. 875–888.
15. Greer T.L., Kurian B.T., Trivedi M.H. Defining and measuring functional recovery from depression // CNS Drugs. 2010. Vol. 24. № 4. P. 267–284.
16. Hasselbalch B.J., Knorr U., Kessing L.V. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review // J. Affect. Disord. 2011. Vol. 134. № 1–3. P. 20–31.
17. Hasselbalch B.J., Knorr U., Hasselbalch S.G. et al. The cumulative load of depressive illness is associated with cognitive function in the remitted state of unipolar depressive disorder // Eur. Psychiatry. 2013. Vol. 28. № 6. P. 349–355.
18. Hammar A., Ardal G. Cognitive functioning in major depression – a summary // Front. Hum. Neurosci. 2009. Vol. 3. ID 26.
19. Hammar Å., Lund A., Hugdahl K. Long-lasting cognitive impairment in unipolar major depression: a six months follow-up study // Psychiatry Res. 2003. Vol. 118. № 2. P. 189–196.
20. Funderud I., Løvstad M., Lindgren M. et al. Preparatory attention after lesions to the lateral or orbital prefrontal cortex an event related potentials study // Brain Res. 2013. Vol. 1527. P. 174–188.
21. Vasques P.E., Moraes H., Silveira H. et al. Acute exercise improves cognition in the depressed elderly: the effect of dual-tasks // Clinics (Sao Paulo). 2011. Vol. 66. № 9. P. 1553–1557.
22. Airaksinen E., Wahlin Å., Larsson M., Forsell Y. Cognitive and social functioning in recovery from depression: results from a population-based three-year follow-up // J. Affect. Disord. 2006. Vol. 96. № 1–2. P. 107–110.
23. Joormann J., Gotlib I.H. Updating the contents of working memory in depression: interference from irrelevant negative material // J. Abnorm. Psychol. 2008. Vol. 117. № 1. P. 182–192.
24. Pilhatsch M., Vetter N.C., Hübner T. et al. Amygdala-function perturbations in healthy mid-adolescents with familial liability for depression // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. 2014. Vol. 53. № 5. P. 559–568.
25. Moylan S., Maes M., Wray N.R., Berk M. The neuroprogressive nature of major depressive disorder: pathways to disease



- evolution and resistance, and therapeutic implications // *Mol. Psychiatry*. 2013. Vol. 18. № 5. P. 595–606.
26. Kuhn M., Popovic A., Pezawas L. Neuroplasticity and memory formation in major depressive disorder: an imaging genetics perspective on serotonin and BDNF // *Restor. Neurol. Neurosci.* 2014. Vol. 32. № 1. P. 25–49.
 27. McKinnon M.C., Yucel K., Nazarov A., MacQueen G.M. A meta-analysis examining clinical predictors of hippocampal volume in patients with major depressive disorder // *J. Psychiatry Neurosci.* 2009. Vol. 34. № 1. P. 41–54.
 28. Kennedy S.H., Evans K.R., Kruger S. et al. Changes in regional brain glucose metabolism measured with positron emission tomography after paroxetine treatment of major depression // *Am. J. Psychiatry*. 2001. Vol. 158. № 6. P. 899–905.
 29. Guo W., Liu F., Yu M. et al. Functional and anatomical brain deficits in drug-naive major depressive disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2014. Vol. 54. P. 1–6.
 30. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. 4th ed. New York, NY: Cambridge University Press, 2013.
 31. Hamon M., Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2013. Vol. 45. P. 54–63.
 32. Stahl S., Briley M. Understanding pain in depression // *Hum. Psychopharmacol.* 2004. Vol. 19. Suppl. 1. P. S9–S13.
 33. Renoir T. Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant treatment discontinuation syndrome: a review of the clinical evidence and the possible mechanisms involved // *Front. Pharmacol.* 2013. Vol. 4. ID 45.
 34. Fava M., Graves L.M., Benazzi F. et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment // *J. Clin. Psychiatry*. 2006. Vol. 67. № 11. P. 1754–1759.
 35. Ashton A.K., Jamerson B.D., Weinstein W.L., Wagoner C. Antidepressant-related adverse effects impacting treatment compliance: results of a patient survey // *Curr. Ther. Res. Clin. Exp.* 2005. Vol. 66. № 2. P. 96–106.
 36. Katona C.L., Katona C.P. New generation multi-modal antidepressants: focus on vortioxetine for major depressive disorder // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2014. Vol. 10. P. 349–354.
 37. Frampton J.E. Vortioxetine: a review in cognitive dysfunction in depression // *Drugs*. 2016. Vol. 76. № 17. P. 1675–1682.
 38. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шаманина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2016. Т. 26. № 4. С. 84–96.
 39. 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.
 40. Mahableshwarkar A.R., 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.
 41. 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.
 42. McIntyre R.S., Harrison J., Loft H. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 19. № 10. ID pyw055.
 43. Vieta E., Sluth L.B., Olsen C.K. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: a short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram // *J. Affect. Disord.* 2018. Vol. 227. P. 803–809.
 44. Baldwin D.S., Chrones L., Florea I. et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies // *J. Psychopharmacol.* 2016. Vol. 30. № 3. P. 242–252.
 45. Connolly K.R., Thase M.E. Vortioxetine: a new treatment for major depressive disorder // *Expert Opin. Pharmacother.* 2016. Vol. 17. № 3. P. 421–431.

психиатрия

Cognitive Disorders in Depression and New Therapy Targets

G.R. Tabeyeva

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Contact person: Gyuzyal Rafkatovna Tabeyeva, grtabeeva@gmail.com

One of the key depression symptoms which determine the severity of the disease is cognitive impairment. Violations in various aspects of the cognitive sphere, such as memory, attention and executive functions lead to significant disabilities, physical and social functioning. Cognitive disorders increase the likelihood of depression relapse and adversely affect the achievement of complete remission. Existing strategies for the treatment of depression can correct the affective symptoms of the disease in most patients. Many antidepressants demonstrate the ability to affect individual cognitive symptoms of the disease. A proven direct and indirect effect on cognitive functioning subjective and objective parameters has vortioxetine with multimodal mechanisms of action. The effectiveness of vortioxetine in relation to the depression key symptoms as well as the impact on functional activity and the favorable tolerability profile puts it among the priority methods of patient treatment with depressive disorders.

Key words: depression, major depressive episode, cognitive impairment, daily functioning, antidepressants