

# Динамика когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами в процессе комбинированной и монотерапии антидепрессантами

**Р.В. Ахапкин**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

## **РЕЗЮМЕ**

**Цель исследования** – сравнить динамику когнитивных нарушений у больных депрессивными расстройствами в процессе комбинированной и монотерапии антидепрессантами.

**Материал и методы.** В исследование включены 198 пациентов с депрессивными расстройствами и 131 здоровый доброволец, проходившие психодиагностическое тестирование когнитивных функций на программно-аппаратном комплексе «Мультипсихометр-05». Тестирование включало оценку памяти, внимания, скорости реакции, исполнительных функций и мышления. Оценку выраженности аффективной симптоматики у пациентов с депрессивными расстройствами выполняли с помощью шкалы депрессии MADRS.

**Результаты.** Терапия антидепрессантами оказывает положительное влияние на редукцию когнитивных нарушений у пациентов с монополярными депрессивными расстройствами. Применение нейрометаболических/нейропротекторных препаратов в комбинации с антидепрессантами имело объективное обоснование в виде выраженных снижений памяти и способности к сосредоточению, однако положительное действие на когнитивные дисфункции комбинации нейрометаболических/нейропротекторных и тимоаналептических препаратов в среднем оказалось сопоставимым с действием монотерапии антидепрессантами. В случае клинической необходимости краткосрочное назначение транквилизаторов/гипнотиков может быть рекомендовано пациентам с непсихотическими депрессивными расстройствами без существенного риска негативного влияния на познавательные процессы.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** депрессивные расстройства, когнитивные нарушения, антидепрессанты

**КОНТАКТ:** Ахапкин Роман Витальевич, e-mail: akhapkin.r@serbsky.ru

**КАК ЦИТИРОВАТЬ ЭТУ СТАТЬЮ:** Ахапкин Р.В. Динамика когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами в процессе комбинированной и монотерапии антидепрессантами // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 1. – С. 32–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.004

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

---

## Dynamics of Cognitive Impairments in Patients with Depressive Disorders During Combined and Monotherapy with Antidepressants

**R.V. Akhapkin**

Federal State Budgetary Institution “National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology named after V.P. Serbsky” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

## **SUMMARY**

**Aim of the study** was to compare the dynamics of cognitive impairment in patients with depressive disorders in the course of combined and monotherapy with antidepressants.

**Material and methods.** 198 patients with depressive disorders and 131 healthy volunteers who underwent psychodiagnostics of cognitive functions on the “Multipsychometer-05” complex, which contains the assessments of memory, attention, reaction speed, executive functions and thinking were included. The severity of affective symptoms in patients with depressive disorders was assessed using the MADRS.

**Results.** Antidepressant therapy has a positive effect on the reduction of cognitive impairment in patients with unipolar depressive disorders. The use of neurometabolic/neuroprotective drugs in combination with antidepressants had an objective justification in the form of pronounced decreases in memory and ability to concentrate, however, the positive effect on cognitive dysfunctions of the combination of neurometabolic/neuroprotective and thymooanaleptic drugs, on average, was comparable to antidepressant monotherapy. In case of clinical necessity, short-term prescription of tranquilizers/hypnotics can be recommended for patients with non-psychotic depressive disorders without significant risk of negative impact on cognitive processes.

**KEY WORDS:** depressive disorders, cognitive impairment, antidepressants

**CONTACTS:** Akhapkin Roman Vitalyevich, e-mail: akhapkin.r@serbsky.ru

**CITATION:** Akhapkin R.V. Dynamics of Cognitive Impairments in Patients with Depressive Disorders During Combined and Monotherapy with Antidepressants // Sovrem. ter. psih. rasstrojstv [Current Therapy of Mental Disorders]. – 2022. – No. 1. – Pp. 32–43. – DOI: 10.21265/PSYPH.2022.60.1.004 [in Russian]

**CONFLICT OF INTEREST:** author declare no conflict of interest.

Внимание исследователей, долгое время сосредоточенное на редукции основных аффективных симптомов монополярного депрессивного расстройства (ДР) – гипотимии и ангедонии, в последние годы переориентировалось на когнитивные нарушения и их значение для достижения не только симптоматической, но и функциональной ремиссии [1–4]. Дисфункция познавательных процессов во многих случаях является одним из частых остаточных симптомов ДР, ухудшающих качество жизни пациентов, а стойкие когнитивные нарушения препятствуют полному выздоровлению даже после разрешения основной аффективной симптоматики [5–8].

Важным вопросом является влияние антидепрессивной психофармакотерапии как наиболее доступного и распространенного метода лечения аффективной патологии на когнитивные нарушения при ДР. В настоящее время при лечении депрессий широко используются антидепрессанты нескольких классов: классические трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) и ряд других препаратов. Предварительный анализ клинических исследований выявил противоречие в оценках влияния тимоаналептиков на когнитивные функции больных с непсихотическими ДР. По данным одних авторов, несмотря на высокую эффективность и в целом хорошую переносимость, спектр фармакологической активности антидепрессантов включает эффекты, проявляющиеся замедлением психомоторных реакций, нарушением когнитивных функций [9]. Другие авторы приводят свидетельства об отсутствии значимого влияния тимоаналептиков на когнитивные дисфункции [10, 11].

Существует и противоположная точка зрения, что под влиянием терапии антидепрессантами происходит редукция депрессивных расстройств и наблюдается «вторичное» улучшение памяти, внимания, моторных реакций [12, 13]. Активно исследуется наличие у некоторых антидепрессантов (например, обладающих норадренергическим действием или сродством к серотониновым рецепторам) не только опосредованного, но и прямого влияния на биологические механизмы, участвующие в когнитивном функционировании [14]. Вместе с тем многие исследователи подчеркивают, что улучшение когнитивных функций на фоне антидепрессивной терапии часто имеет неполный характер даже у пациентов, достигших ремиссии после депрессивного эпизода [15].

Сопоставление влияния различных антидепрессантов на когнитивные функции у пациентов с ДР имеет ряд методологических проблем, связанных с трудностями анализа действия большого числа препаратов на значительное число когнитивных параметров. Чаще всего исследователи выбирают один из двух путей решения проблемы – либо парные сравнения антидепрессантов между собой или с плацебо по степени воздействия на широкий спектр когнитивных функций [16, 17], либо множественное сравнение эффектов различных тимоана-

лептиков в одном, максимум двух когнитивных тестах [18].

Результаты последних метаанализов подтверждают, что многие антидепрессанты улучшают когнитивные функции у пациентов с ДР, однако некоторые тимоаналептики могут оказывать меньшее влияние на познавательные функции, чем плацебо [16–20].

Существующие стратегии симптоматической терапии, по-видимому, неспособны скорректировать глубокие нарушения, однако они могут способствовать активизации параллельных компенсаторных прокогнитивных функций. Так, не существует экспериментальных подтверждений гиперфункции серотониновых рецепторов шестого типа или гистаминовых рецепторов третьего типа при ДР, однако их антагонисты демонстрируют многообещающие эффекты в отношении коррекции когнитивного дефицита в том числе и при депрессии [21, 22]. Механизмы, не связанные напрямую с развитием заблуждения, скорее всего имеют более широкий спектр применения. Наконец, некоторые из таких лекарств могут не только улучшать когнитивную функцию, но и воздействовать на другие симптомы заболевания.

**Целью** настоящего исследования являлось сравнение динамики когнитивных нарушений у больных с депрессивными расстройствами в процессе комбинированной терапии и монотерапии антидепрессантами.

## **Материал и методы исследования**

Представленные в статье данные являются частью комплексного исследования когнитивных функций при депрессивных расстройствах, проводившегося в Отделе пограничной психиатрии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России на базе ГБУЗ «ПКБ им. Ю.В. Каннабиха ДЗМ» в период с 2011 по 2017 г., и на базе филиала ГБУЗ «ПКБ № 4» ДЗМ «Психиатрический стационар им. В.А. Гиляровского» в период с 2017 по 2019 г. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.В. Сербского» Минздрава России.

В исследование включались взрослые трудоспособные (18–60 лет) пациенты обоих полов, находившиеся на амбулаторном, полустационарном или стационарном лечении, с первичным или рекуррентным депрессивными эпизодами без психотических симптомов или с дистимией (определяемыми на основании критериев МКБ-10), подписавшие информированное согласие. Критериями невключения/исключения больных из исследования являлись дебют ДР в возрасте старше 50 лет; прием психофармакологических препаратов, алкоголя или психоактивных веществ на момент обследования; наличие психотической симптоматики и признаков биполярного аффективного расстройства, а также расстройств шизофренического спектра; наличие психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ; наличие острых либо обострения хронических неврологических и соматических заболеваний; наличие инвалидности, беременности и лактации.

По своему дизайну исследование являлось открытым нерандомизированным проспективным. Все пациенты, включенные в исследование, проходили предусмотренное протоколом обследование до начала лечения, после чего им назначали монотерапию антидепрессантами. Выбор антидепрессантов, доз препаратов и сроков лечения осуществлял лечащий врач-психиатр или психотерапевт исходя из клинической целесообразности и в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями и стандартами терапии. Помимо применения антидепрессантов в случае клинической потребности допускалось назначение нейрометаболических/нейропротекторных препаратов (пирасетам, фенибут, пантокальцин, мексидол) или транквилизаторов/гипнотиков (бензодиазепины, z-гипнотики, антагонисты H1-гистаминовых рецепторов). В случае назначения нормотимических препаратов и/или антипсихотиков участие пациентов в исследовании прекращалось. Завершение или отказ от участия в исследовании не означало окончания терапии для пациентов. В процессе антидепрессивной терапии обследование больных проводили на 4-й и 12-й неделях исследования согласно протоколу.

Наряду с клинико-психопатологическим обследованием применяли психометрическую оценку выраженности депрессивной симптоматики с использованием шкалы депрессии Монтомгери – Асберг (MADRS) [23].

Основным критерием эффективности антидепрессивной терапии в настоящем исследовании являлся терапевтический ответ, определяемый как редукция общего балла MADRS на 50 % и более.

Критерием симптоматической ремиссии в настоящем исследовании был выбран достаточно низкий порог оценки MADRS – менее 7 баллов, поскольку в исследование были включены больные не только с депрессивным эпизодом, у которых критерием ремиссии часто выбирают порог менее 10 баллов, но и с дистимией.

Оценку когнитивных функций пациентов с ДР осуществляли с помощью аппаратно-программного психодиагностического комплекса «Мультипсихометр-05». Психодиагностическая батарея включала тестирование кратковременной памяти (вербальной – запоминание слов и образной – запоминание эмоционально нейтральных лиц), внимания (избирательности – корректурная проба с кольцами Ландольта и распределения – отыскивание чисел по таблице Шульте), скорости реакции (простая зрительно-моторная реакция), исполнительных функций, включая оперативную память (арифметический счет), сдерживающий контроль (парадигма “go/no-go” – в тесте частичного выбора среди трех равновероятных цветных сигналов «Функциональная подвижность нервных процессов»), парадигма «стоп-сигнал» – реакция на движущиеся объекты в тесте «Баланс нервных процессов») и когнитивную гибкость (бинарный цветовой выбор по признаку тождества/различия выбора в тесте «Динамичность нервных процессов», а также модифицированный тест Струпа), исполнительных функций в условиях эмоционального напряжения в «Стресс-тесте», а также понятийно-логического мышления (исключение слова).

Математико-статистическую обработку полученных результатов осуществляли с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, MedCalc с применением разнообразных методов описательной статистики, а также сравнения выборок (параметрические и непараметрические критерии). При этом уровень значимости статистических критериев оценивали по вероятности ошибки первого рода, он соответствовал 0,05, а уровень мощности – по формуле «1 – вероятность ошибки второго рода», которая соответствовала не менее 0,8.

Для контроля показателей когнитивных функций исследуемых пациентов была набрана сопоставимая по среднему возрасту и половому составу группа здоровых добровольцев в составе 131 человека, прошедшего психодиагностическое обследование. Абсолютные показатели тестовых методик и шкал, определенные у участников контрольных групп, были ранжированы по квантилям на средние, выше или ниже среднего, высокие или низкие.

## Результаты исследования

Анализ терапевтической динамики проводили на выборке из 198 пациентов, результаты лечения которых были зарегистрированы. Полностью завершили исследование 154 пациента, т. е. доля выбывших из исследования на этапе оценки терапии составила 22,2 %. Мотивированные отказы от участия в исследовании встречались в единичных случаях, они были связаны исключительно с невозможностью или нежеланием проходить повторные психодиагностические тестирования в установленные протоколом периоды. Преимущественно пациенты выбывали из исследования по причине недоступности их для планового обследования.

Эффективность антидепрессивной терапии оценивали по редукции общего балла шкалы депрессии MADRS. На протяжении 12 недель терапии средний общий балл MADRS в исследуемой выборке уменьшился с  $25,0 \pm 5,8$  до итогового значения  $7,9 \pm 6,6$  балла, а средняя редукция составила  $-68,6 \pm 24,1\%$  (табл. 1). Редукция общего балла MADRS была статистически значимой на 4-й (средний балл  $14,6 \pm 5,9$ ,  $-41,8 \pm 19,6\%$  редукции) и на 12-й (средний балл  $6,7 \pm 5,3$ ,  $-72,0 \pm 22,2\%$  редукции) неделях терапии.

Доля всех респондеров среди пациентов, принявших участие в исследовании, составила 76,3 %. Среди пациентов, обследованных на 4-й неделе, она соответствовала 41,4 %, а на 12-й – 80,5 % (табл. 1).

Симптоматической ремиссии достигли 56,6 % пациентов. На 4-й неделе терапии 41,4 % пациентов достигли состояния ремиссии и 59,7 % – среди тех, кто завершил исследование на 12-й неделе (см. табл. 1). Полученные данные согласуются с результатами крупных и наиболее надежных исследований эффективности антидепрессивной терапии [24, 25].

Включенные в исследование пациенты разделились post hoc на три терапевтические группы. Оказалось, что 96 пациентов (45,5 % наблюдений) получали монотерапию антидепрессантами, 51 пациент (25,8% наблюдений) вместе с антидепрессантом получали нейрометаболический/нейропротекторный

**Таблица 1.** Динамика показателей шкалы MADRS в разных терапевтических группах больных с ДР  
**Table 1.** Dynamics of the MADRS score in different therapeutic groups of patients with depressive disorder

Терапевтические группы		Показатели эффективности	Исходное состояние	4 недели (191)	12 недель (154)	Итог (198)
Все пациенты		MADRS (M ± СКО)	25,0 ± 5,8	14,6 ± 5,9*	6,7 ± 5,3*	7,9 ± 6,6*
		% редуции (M ± СКО)	–	–41,8 ± 19,6	–72,0 ± 22,2	–68,6 ± 24,1
		% респондеров	–	41,4	80,5	76,3
		% ремиссий	–	4,7	59,7	56,6
1	АД (96)	MADRS (M ± СКО)	25,2 ± 5,3	14,0 ± 5,6*	5,6 ± 4,7*	7,4 ± 6,5*
		% редуции (M ± СКО)	–	–44,4 ± 18,8	–75,9 ± 20,8	–70,7 ± 24,0
		% респондеров	–	46,8	83,8	78,1
		% ремиссий	–	5,3	66,2	60,4
2	АД + Н (51)	MADRS (M ± СКО)	24,4 ± 5,6	13,2 ± 3,8*	6,7 ± 4,9*	6,7 ± 4,8*
		% редуции (M ± СКО)	–	–45,5 ± 16,5	–71,5 ± 20,5	–71,0 ± 20,4
		% респондеров	–	50,0	83,7	82,4
		% ремиссий	–	2,1	61,2	58,8
3	АД + Т (51)	MADRS (M ± СКО)	26,0 ± 6,3	17,1 ± 7,2*	8,8 ± 6,5*	10,0 ± 7,9*
		% редуции (M ± СКО)	–	–33,4 ± 21,6	–65,4 ± 25,4	–62,3 ± 26,8
		% респондеров	–	22,4	70,3	66,7
		% ремиссий	–	6,1	45,9	47,1
Значимость различий между группами по критерию Краскела – Уоллиса (p)			0,523	<b>0,004</b>	0,050	0,093
Значимые парные сравнения с учетом поправки Бонферрони (p)			–	2–3: <b>0,009</b> 1–3: <b>0,013</b>	–	–

**Примечание.** MADRS – шкала депрессии Монтгомери – Асберг; М – среднее арифметическое; СКО – среднее квадратическое (стандартное) отклонение; АД – группа пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами; АД + Н – группа пациентов, прилучавших комбинированную терапию антидепрессантами и нейрометаболическими/нейропротективными препаратами; АД + Т – группа пациентов, кратковременно получавших транквилизаторы/гипнотики вместе с антидепрессантами; звездочкой \* обозначена достоверность различий показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона на уровне менее 0,05.

**Note.** MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; M – arithmetic mean; MSD – mean square (standard) deviation; AD – group of patients treated with antidepressant monotherapy; AD + N – group of patients receiving combination therapy with antidepressants and neurometabolic/neuroprotective drugs; AD + T – a group of patients who briefly received tranquilizers / hypnotics along with antidepressants; an asterisk \* denotes the significance of differences in indicators compared to baseline according to the Wilcoxon test at a level of less than <0.05.

препарат, 51 больному (25,8 % наблюдений) дополнительно назначали транквилизаторы/снотворные.

Наиболее часто у пациентов изучаемой выборки применяли антидепрессанты из группы СИОЗС, среди которых сертралин назначали в 26,3 % случаев, эсциталопрам/циталопрам – в 25,7 % наблюдений, пароксетин – у 20,2 % больных и флуоксетин – у 8,1 % пациентов. Тимоаналептики из группы СИОЗСН были представлены одним препаратом – венлафаксином, который получали 4,0 % больных. Антидепрессант с мультимодальным действием – вортиоксетин – принимали 6,6 % пациентов. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) были представлены amitриптилином и кломипрамином, которые принимали 4,0 % участников исследования. К антидепрессантам с другими механизмами действия относились миртазапин и тразодон, назначенные оставшимся 5,1 % больных.

Исходный средний уровень депрессии достоверно не различался у пациентов в разных терапевтических группах, хотя в группе, где применялись транквилизаторы, средний общий балл шкалы MADRS был изначально несколько выше по сравнению с другими группами (см. табл. 1). Различия между терапевтическими группами по среднему уровню общего балла шкалы MADRS стали статистически значимы на 4-й неделе терапии (p = 0,004 по критерию Кра-

скела – Уоллиса) и близки к значимым на 12-й неделе (p = 0,05). Распределение респондеров между терапевтическими группами также достоверно различалось после месяца терапии (p = 0,015 для теста χ-квадрат, p = 0,01 для теста Краскела – Уоллиса), но в конце исследования различия стали статистически незначимыми. Больше всего разница была заметна у пациентов третьей группы, получавших антидепрессанты в сочетании с транквилизаторами, в которой средний балл MADRS был самым высоким, а его редуция – наименьшей на протяжении всего исследования.

Анализ средних показателей отдельных пунктов шкалы MADRS в разных терапевтических группах показал, что суицидальные мысли исходно были достоверно более выражены (p = 0,048 по критерию Краскела – Уоллиса) в третьей группе больных. Для группы пациентов, получавших антидепрессанты в комбинации с транквилизаторами, были характерны более выраженные субъективные признаки подавленности, внутреннее напряжение и снижение аппетита, а в группе пациентов с дополнительной нейрометаболической терапией сильнее проявлялись нарушения концентрации внимания, однако эти различия не достигали статистической значимости (табл. 2).

**Таблица 2.** Средние значения показателей шкалы MADRS в разных терапевтических группах больных с ДР  
**Table 2.** The mean MADRS scores in the different therapeutic groups of patients with depressive disorders

№ п/п	Пункты шкалы MADRS	АД (96), М ± СКО	АД + Н (51), М ± СКО	АД + Т (51), М ± СКО	р*
1	Объективные (видимые) признаки подавленности	2,96 ± 0,928	2,87 ± 1,121	2,70 ± 1,165	0,374
2	Субъективные признаки подавленности	3,17 ± 0,97	3,04 ± 0,84	3,32 ± 0,96	0,362
3	Внутреннее напряжение	2,75 ± 0,86	2,96 ± 0,86	3,08 ± 0,94	0,101
4	Недостаточный сон	2,55 ± 1,19	2,24 ± 1,19	2,51 ± 1,48	0,258
5	Снижение аппетита	1,66 ± 1,34	1,27 ± 1,27	1,80 ± 1,41	0,150
6	Нарушение концентрации внимания	3,14 ± 1,05	3,24 ± 1,16	3,06 ± 1,27	0,594
7	Апатия	2,92 ± 1,11	2,94 ± 1,01	2,82 ± 1,09	0,650
8	Утрата способности чувствовать	2,84 ± 1,09	2,53 ± 1,08	2,78 ± 1,06	0,396
9	Пессимистические мысли	2,18 ± 0,88	2,24 ± 0,82	2,35 ± 0,99	0,673
10	Суицидальные мысли	1,28 ± 1,07	1,08 ± 0,87	1,63 ± 1,13	<b>0,048</b>

**Примечание.** MADRS – шкала депрессии Монгмери – Асберг; М – среднее арифметическое; СКО – среднее квадратическое (стандартное) отклонение; АД – группа пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами; АД + Н – группа пациентов, получавших комбинированную терапию антидепрессантами и нейрометаболическими/нейропротективными препаратами; АД + Т – группа пациентов, кратковременно получавших транквилизаторы/гипнотики вместе с антидепрессантами; звездочкой \* показана значимость различий между группами по критерию Краскела – Уоллиса.

**Note.** MADRS – Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; M – arithmetic mean; MSD – mean square (standard) deviation; AD – group of patients treated with antidepressant monotherapy; AD + N – group of patients receiving combination therapy with antidepressants and neurometabolic/neuroprotective drugs; AD + T – a group of patients who briefly received tranquilizers / hypnotics along with antidepressants; an asterisk \* denotes the significance of differences between groups according to the Kruskal-Wallis test.

Анализ терапевтической динамики когнитивных функций у пациентов с ДР показал, что средние значения большинства показателей тестов статистически значимо улучшились за период 12-недельного лечения (табл. 3). Наибольший интерес представляла терапевтическая динамика показателей, которые исходно были хуже по сравнению с контрольной выборкой. Достоверно повысились все сниженные индексы вербальной кратковременной памяти («Память на слова»). Значимо улучшились *эффективность* и *латентность* образной кратковременной памяти. Возросли *продуктивность* и *скорость* оперативной памяти («Арифметический счет»). Положительная динамика наблюдалась в отношении нарушенных параметров сдерживающего контроля: *пропускной способности*, *предельной скорости переработки информации* и *импульсивности* в тесте ФНП, а также всех индексов теста «Баланс нервных процессов» (БНП). Восстановились сниженные показатели когнитивной гибкости, а именно *динамичность* и *пропускная способность* в методике «Динамичность» и *эффективность* в тесте Струпа. Улучшалась динамика *точности* и *сложности* при выполнении «Стресс-теста», что отражает улучшение исполнительской функции в условиях эмоционального напряжения.

Для ряда показателей, изначально не отличавшихся от контрольных значений, в результате проводимой терапии отмечали достоверный сдвиг в лучшую сторону. К таким параметрам относились индексы избирательности и распределения внимания, за исключением *стабильности* избирательности внимания, которая не была нарушена у пациентов с ДР и не претерпела никакой динамики в результате антидепрессивной терапии; *эффективность* опе-

ративной памяти («Арифметический счет»), а также все показатели понятийно-логического мышления («Исключение слова»). Не были снижены и остались неизменными также *продуктивность* и *стабильность* образной кратковременной памяти («Память на лица»), *стабильность* и *выносливость* зрительно-моторной реакции, *точность* оперативной памяти («Арифметический счет»), *динамичность* теста ФНП (несмотря на некоторую динамику изменения не достигли статистической значимости), *левополушарное доминирование* в тесте Струпа.

Устойчивой к влиянию антидепрессивной терапии у пациентов с ДР оказалась прежде всего повышенная *латентность* зрительно-моторной реакции. Исходное снижение *импульсивности* в тесте «Динамичность» и *стрессоустойчивости* в «Стресс-тесте», несмотря на имеющуюся положительную динамику, не достигли достоверного уровня улучшения, хотя в итоге не отличались значимо от контрольных показателей.

Сформированные в процессе анализа полученных данных (post hoc) три терапевтические группы пациентов с ДР (получавших монотерапию антидепрессантом, либо сочетание антидепрессанта с нейрометаболическим/нейропротекторным препаратом, либо с транквилизатором/гипнотиком) имели почти идентичные исходные средние профили когнитивных функций (табл. 4). Исключение составили показатели *продуктивности*, *точности* и *эффективности* вербальной кратковременной памяти и *продуктивности* образной кратковременной памяти. Оказалось, что изначально они были достоверно ниже у пациентов, которым впоследствии назначили нейрометаболические/нейропротекторные препараты в дополнение к основному антидепрессанту.

**Таблица 3.** Общая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в процессе терапии  
**Table 3.** General dynamics of the mean scores of cognitive functions in patients with depressive disorders during therapy

Показатели тестов		Исходное состояние, М ± СКО	4-я неделя, М ± СКО	12-я неделя, М ± СКО	Итог, М ± СКО	Контроль, М ± СКО	Р
ПС	Пр <sup>1</sup>	<b>22,4 ± 5,8*</b>	25,1 ± 4,7	<b>25,6 ± 4,4*</b>	25,2 ± 4,8	24,4 ± 4,5	< 0,001
	Ск <sup>1</sup>	<b>13,6 ± 3,3*</b>	15,5 ± 3,8	15,9 ± 4,1	15,7 ± 4,2	14,8 ± 4,6	< 0,001
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,75 ± 0,19*</b>	0,84 ± 0,16	<b>0,85 ± 0,14*</b>	0,84 ± 0,15	0,81 ± 0,15	< 0,001
	Эф <sup>1</sup>	<b>55,8 ± 24,5*</b>	69,7 ± 24,0	<b>72,4 ± 23,9*</b>	70,6 ± 24,3	65,2 ± 25,4	< 0,001
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	28,4 ± 6,2	28,0 ± 6,7	28,9 ± 7,0	28,6 ± 7,1	28,9 ± 6,8	0,386
	Эф <sup>2</sup>	<b>9541 ± 2554*</b>	9040 ± 2533	8577 ± 2453	8634 ± 2300	8625 ± 2686	< 0,001
	ЛР <sup>2</sup>	<b>6195 ± 1715*</b>	5813 ± 1591	5748 ± 1725	5714 ± 1645	5673 ± 1899	< 0,001
	Ст <sup>2</sup>	48,5 ± 15,7*	49,5 ± 16,9*	48,5 ± 15,1*	<b>48,5 ± 14,5*</b>	53,9 ± 15,8	0,386
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8476 ± 2444	8144 ± 2893	7675 ± 2171	7810 ± 2475	8353 ± 2216	<b>0,0025</b>
	ЛР <sup>2</sup>	8034 ± 2275	7848 ± 2831	7549 ± 2231	7554 ± 2434	7758 ± 2128	<b>0,0022</b>
	Ст <sup>2</sup>	52,5 ± 13,2	54,1 ± 13,6	51,2 ± 12,5	52,0 ± 12,5	54,1 ± 12,3	0,102
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	27,3 ± 5,7	<b>29,6 ± 7,2*</b>	<b>30,5 ± 7,4*</b>	<b>30,1 ± 7,3*</b>	27,8 ± 7,4	< 0,001
	Ск <sup>1</sup>	9,10 ± 1,90	<b>9,89 ± 2,41*</b>	<b>10,20 ± 2,48*</b>	<b>10,04 ± 2,44*</b>	9,34 ± 2,73	< 0,001
СМР	ЛР <sup>2</sup>	<b>298,2 ± 36,7*</b>	<b>298,8 ± 35,5*</b>	<b>301,8 ± 31,2*</b>	<b>299,3 ± 32,1*</b>	288,0 ± 34,9	0,336
	Ст <sup>2</sup>	16,4 ± 4,1	16,5 ± 4,1	16,6 ± 3,1	16,7 ± 3,6	15,9 ± 3,2	0,174
	Вн <sup>3</sup>	-1,15 ± 25,23	-2,75 ± 26,43	-2,60 ± 21,29	-2,41 ± 24,49	0,024 ± 35,68	0,962
АС	Пр <sup>1</sup>	<b>10,1 ± 5,4*</b>	11,8 ± 5,5	11,6 ± 6,0	11,7 ± 5,9	11,7 ± 5,1	< 0,001
	Ск <sup>1</sup>	<b>2,65 ± 1,29*</b>	3,61 ± 4,81	3,18 ± 1,45	3,64 ± 4,50	3,05 ± 1,19	< 0,001
	Тч <sup>1</sup>	0,75 ± 0,13	0,75 ± 0,14	0,72 ± 0,16	0,73 ± 0,17	0,76 ± 0,11	0,993
	Эф <sup>1</sup>	24,4 ± 14,7	28,7 ± 15,9	27,3 ± 17,5	27,7 ± 17,4	28,4 ± 15,4	< 0,001
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	60,2 ± 58,6	76,0 ± 9,4	67,6 ± 44,0	68,9 ± 40,1	72,6 ± 14,7	0,273
	ПрС <sup>1</sup>	<b>1,55 ± 0,37*</b>	1,69 ± 0,23	1,69 ± 0,33	1,68 ± 0,31	1,67 ± 0,24	< 0,001
	ПСПИ <sup>2</sup>	<b>503,6 ± 403,1*</b>	387,4 ± 76,9	425,6 ± 302,1	422,1 ± 275,0	400,5 ± 93,1	<b>0,0017</b>
	Им <sup>3</sup>	<b>-0,033 ± 0,195*</b>	0,022 ± 0,165	0,017 ± 0,146	0,020 ± 0,140	-0,009 ± 0,154	< 0,001
БНП	Тч <sup>2</sup>	<b>2,15 ± 0,77*</b>	1,83 ± 0,66	1,81 ± 0,59	1,85 ± 0,64	1,90 ± 0,77	< 0,001
	Ст <sup>2</sup>	<b>2,96 ± 1,98*</b>	2,47 ± 1,52	2,35 ± 1,54	2,44 ± 1,46	2,54 ± 1,41	< 0,001
	Вз <sup>3</sup>	<b>0,63 ± 1,24*</b>	0,19 ± 1,03	0,25 ± 1,97	0,24 ± 1,73	0,38 ± 1,20	< 0,0001
	ТВз <sup>3</sup>	<b>-102,9 ± 169,0*</b>	-27,7 ± 139,4	-39,0 ± 133,3	-36,3 ± 142,8	-56,9 ± 108,9	< 0,001
ДН	Дн <sup>1</sup>	<b>55,3 ± 42,1*</b>	51,6 ± 56,0	65,2 ± 35,6	61,5 ± 42,6	64,4 ± 28,6	<b>0,0015</b>
	ПрС <sup>1</sup>	<b>1,21 ± 0,28*</b>	1,26 ± 0,31	1,31 ± 0,28	1,28 ± 0,30	1,29 ± 0,21	< 0,001
	Им <sup>3</sup>	<b>0,043 ± 0,166*</b>	0,075 ± 0,183	0,090 ± 0,188	0,089 ± 0,202	0,072 ± 0,114	0,207
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,85 ± 0,42	0,80 ± 0,29	0,83 ± 0,22	0,82 ± 0,26	0,81 ± 0,35	<b>0,012</b>
	ЛД <sup>3</sup>	1,33 ± 2,19	1,37 ± 1,59	1,02 ± 0,44	1,09 ± 0,70	1,26 ± 1,84	0,326
	ФА <sup>3</sup>	53,9 ± 66,1	38,9 ± 55,0	28,1 ± 41,1	32,1 ± 46,4	40,9 ± 55,2	< 0,001
	Эф <sup>2</sup>	<b>2063 ± 856*</b>	<b>1593 ± 403*</b>	<b>1493 ± 435*</b>	<b>1505 ± 429*</b>	1852 ± 733	< 0,001
Стресс	СУ <sup>1</sup>	<b>1,22 ± 0,55*</b>	1,31 ± 0,64	1,26 ± 0,51	1,26 ± 0,55	1,30 ± 0,51	0,216
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,47 ± 0,09*</b>	0,50 ± 0,06	0,52 ± 0,05	0,51 ± 0,05	0,51 ± 0,09	< 0,001
	Сл <sup>1</sup>	<b>9,9 ± 5,6*</b>	12,8 ± 5,5	14,3 ± 5,9	13,5 ± 5,9	12,7 ± 7,4	< 0,001

Показатели тестов		Исходное состояние, М ± СКО	4-я неделя, М ± СКО	12-я неделя, М ± СКО	Итог, М ± СКО	Контроль, М ± СКО	p
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,7 ± 4,1	<b>25,8 ± 3,3*</b>	<b>26,0 ± 3,6*</b>	26,1 ± 3,4	24,3 ± 4,1	< <b>0,001</b>
	Ск <sup>1</sup>	8,10 ± 2,54	8,73 ± 1,75	8,86 ± 2,05	8,99 ± 2,00	8,27 ± 2,02	< <b>0,001</b>
	Тч <sup>1</sup>	0,86 ± 0,082	<b>0,89 ± 0,08*</b>	<b>0,90 ± 0,09*</b>	0,90 ± 0,09	0,86 ± 0,09	< <b>0,001</b>
	Эф <sup>1</sup>	66,1 ± 17,2	<b>75,4 ± 16,9*</b>	<b>76,6 ± 18,4*</b>	76,7 ± 17,6	68,4 ± 18,3	< <b>0,001</b>

**Примечание.** М – среднее арифметическое; СКО – среднее квадратическое (стандартное) отклонение; АД – группа пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами; АД + Н – группа пациентов, прилучавших комбинированную терапию антидепрессантами и нейрометаболическими/нейропротективными препаратами; АД + Т – группа пациентов, кратковременно получавших транквилизаторы/гипнотики вместе с антидепрессантами; ПС – память на слова; ПЛ – память на лица; ИВ – избирательность внимания; ОЧ – отыскивание чисел; СМР – сенсомоторная реакция; АС – арифметический счет; ФПНП – функциональная подвижность нервных процессов; ДН – динамичность, БНП – баланс нервных процессов; Струп – тест Струпа; Стресс – стресс-тест; ИС – исключение слова; Пр – продуктивность; Ск – скорость; Тч – точность; Эф – эффективность; ЛР – латентность решения; Ст – стабильность; Вн – выносливость; Дн – динамичность; ПрС – пропускная способность; ПСПИ – предельная скорость переработки информации; Им – импульсивность; Вэ – возбуждение; ТВэ – тренд по возбуждению; ПН – полнезависимость; ЛД – левополушарное доминирование; ФА – функциональная асимметрия; СУ – стрессоустойчивость; Сл – сложность; числовые индексы имеют следующие значения: 1 – большее число соответствует более высокому уровню показателя; 2 – меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; 3 – предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение; p – значимость различий итоговых показателей по сравнению с исходными по критерию Уилкоксона; звездочкой \* обозначена достоверность различий по сравнению с контрольной группой по критерию Манна – Уитни на уровне менее 0,05.

**Note.** M – arithmetic mean; MSD – mean square (standard) deviation; AD – group of patients treated with antidepressant monotherapy; AD + N – group of patients receiving combination therapy with antidepressants and neurometabolic/neuroprotective drugs; AD + T – a group of patients who briefly received tranquilizers / hypnotics along with antidepressants; MW – memory for words; MF – memory for faces; SA – selectivity of attention; SN – searching for numbers; SMR – sensorimotor reaction; AC – arithmetic calculation; FMNP – functional mobility of nervous processes; DN – dynamism, BNP – balance of nervous processes; Stroop – Stroop test; Stress – stress test; WE – word exclusion; Pr – productivity; Sp – speed; Ac – accuracy; Ef – efficiency; LR : solution latency; St – stability; En – endurance; Dn – dynamism; PrS – speed of information processing; Im – impulsiveness; Ex – excitation; TEx – trend in excitation; FI – field independence; LD – left hemispheric dominance; FA – functional asymmetry; SR – stress resistance; Cx – complexity; numerical indices have the following meanings: 1 – a larger number corresponds to a higher level of the indicator; 2 – a smaller number corresponds to a higher level of the indicator; 3 – the average levels of the indicator are preferable, extreme deviations in both directions have an unfavorable value; p is the significance of differences in the final indicators compared to the initial ones according to the Wilcoxon test; an asterisk \* indicates the significance of differences compared to the control group according to the Mann-Whitney test at a level of less than <0.05.

**Таблица 4.** Сравнение исходных средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в разных терапевтических группах  
**Table 4.** Comparison of the baseline mean scores of cognitive functions in patients with depressive disorders in different therapeutic groups

Показатели тестов		1	2	3	p <sub>1</sub>	p <sub>2</sub>
		АД + Н (51)	АД + Т (51)	АД (96)		
		М ± СКО	М ± СКО	М ± СКО		
ПС	Пр <sup>1</sup>	23,3 ± 5,5	<b>20,2 ± 5,5*</b>	23,0 ± 6,4	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,007</b> 2-3: <b>0,017</b>
	Ск <sup>1</sup>	14,2 ± 3,4	<b>13,0 ± 3,1*</b>	13,1 ± 3,2	0,213	–
	Тч <sup>1</sup>	0,78 ± 0,18	<b>0,67 ± 0,18*</b>	0,77 ± 0,20	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,006</b> 2-3: <b>0,016</b>
	Эф <sup>1</sup>	60,0 ± 22,8	<b>44,1 ± 23,6*</b>	60,1 ± 26,8	<b>0,004</b>	1-2: <b>0,006</b> 2-3: <b>0,016</b>
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,3 ± 7,2	<b>26,1 ± 4,2*</b>	28,7 ± 5,0	<b>0,023</b>	1-2: <b>0,034</b> 2-3: 0,057
	Эф <sup>2</sup>	<b>9635 ± 2231*</b>	<b>9582 ± 2832*</b>	9573 ± 3036	0,726	–
	ЛР <sup>2</sup>	<b>6380 ± 1662*</b>	5879 ± 1513	<b>6327 ± 2042*</b>	0,200	–
	Сг <sup>2</sup>	<b>48,1 ± 12,3*</b>	<b>49,6 ± 21,8*</b>	50,0 ± 15,7	0,553	–
ИВ	Эф <sup>2</sup>	8041 ± 2133	8576 ± 2905	9030 ± 2313	0,156	–
	ЛР <sup>2</sup>	7613 ± 2007	8210 ± 2743	8526 ± 1893	0,115	–
	Сг <sup>2</sup>	49,5 ± 14,1	53,0 ± 14,4	59,5 ± 7,7	0,439	–
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	28,0 ± 6,2	26,3 ± 4,0	26,7 ± 5,5	0,370	–
	Ск <sup>1</sup>	9,32 ± 2,08	8,78 ± 1,32	8,91 ± 1,83	0,374	–
СМР	ЛР <sup>2</sup>	<b>298,0 ± 28,1*</b>	288,1 ± 33,8	<b>308,7 ± 48,7*</b>	0,220	–
	Сг <sup>2</sup>	16,5 ± 4,1	15,9 ± 3,7	16,8 ± 4,9	0,767	–
	Вн <sup>3</sup>	-1,53 ± 24,06	7,07 ± 30,97	-5,87 ± 21,63	0,236	–

Показатели тестов		1	2	3	$p_1$	$p_2$
		АД + Н (51)	АД + Т (51)	АД (96)		
		М ± СКО	М ± СКО	М ± СКО		
АС	Пр <sup>1</sup>	10,5 ± 6,0	9,7 ± 4,9	9,6 ± 4,2	0,943	–
	Ск <sup>1</sup>	<b>2,73 ± 1,47*</b>	<b>2,55 ± 1,10*</b>	2,57 ± 0,98	0,971	–
	Тч <sup>1</sup>	0,75 ± 0,13	0,75 ± 0,12	0,74 ± 0,16	0,920	–
	Эф <sup>1</sup>	25,4 ± 15,7	23,5 ± 13,9	23,0 ± 12,3	0,876	–
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	63,2 ± 51,0	63,7 ± 53,9	48,5 ± 79,5	0,934	–
	ПС <sup>1</sup>	<b>1,57 ± 0,34*</b>	1,59 ± 0,36	<b>1,46 ± 0,46*</b>	0,481	–
	ПСПИ <sup>2</sup>	<b>483,0 ± 338,1*</b>	469,1 ± 340,5	<b>603,1 ± 578,8*</b>	0,507	–
	Им <sup>3</sup>	<b>-0,056 ± 0,167*</b>	-0,007 ± 0,160	-0,006 ± 0,278	0,248	–
БНП	Тч <sup>2</sup>	<b>2,20 ± 0,70*</b>	<b>2,13 ± 0,79*</b>	<b>2,01 ± 0,55*</b>	0,268	–
	Ст <sup>2</sup>	<b>3,09 ± 1,96*</b>	<b>3,13 ± 2,69*</b>	2,52 ± 0,69	0,264	–
	Вз <sup>3</sup>	<b>0,78 ± 1,31*</b>	0,70 ± 1,23	0,48 ± 0,92	0,566	–
	ТВз <sup>3</sup>	<b>-115,4 ± 170,0*</b>	-68,9 ± 183,7	<b>-113,5 ± 156,1*</b>	0,435	–
ДН	Дн <sup>1</sup>	<b>64,1 ± 16,2*</b>	<b>48,2 ± 54,4*</b>	<b>45,7 ± 58,4*</b>	0,151	–
	ПС <sup>1</sup>	1,26 ± 0,17	1,19 ± 0,35	1,16 ± 0,36	0,689	–
	Им <sup>3</sup>	<b>0,02 ± 0,10*</b>	0,07 ± 0,20	0,07 ± 0,22	0,142	–
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,86 ± 0,40	0,87 ± 0,53	0,82 ± 0,34	0,859	–
	ЛД <sup>3</sup>	1,06 ± 0,81	2,19 ± 4,21	1,07 ± 0,54	0,438	–
	ФА <sup>3</sup>	53,6 ± 67,3	<b>71,5 ± 75,2*</b>	36,7 ± 48,4	0,276	–
	Эф <sup>2</sup>	1992 ± 802	2154 ± 1003	2085 ± 865	0,670	–
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,28 ± 0,61	1,27 ± 0,57	<b>1,08 ± 0,42*</b>	0,091	–
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,48 ± 0,08*</b>	<b>0,47 ± 0,07*</b>	<b>0,47 ± 0,11*</b>	0,272	–
	Сл <sup>1</sup>	<b>10,3 ± 5,2*</b>	<b>9,9 ± 4,0*</b>	<b>9,8 ± 8,0*</b>	0,200	–
ИС	Пр <sup>1</sup>	23,9 ± 3,9	23,8 ± 4,2	23,2 ± 4,3	0,874	–
	Ск <sup>1</sup>	8,08 ± 2,09	7,71 ± 2,24	8,19 ± 2,09	0,441	–
	Тч <sup>1</sup>	0,86 ± 0,08	0,87 ± 0,08	<b>0,83 ± 0,08*</b>	0,130	–
	Эф <sup>1</sup>	66,6 ± 16,8	67,7 ± 16,8	61,8 ± 17,2	0,558	–

**Примечание.** М – среднее арифметическое; СКО – среднее квадратическое (стандартное) отклонение; АД – группа пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами; АД + Н – группа пациентов, прилучавших комбинированную терапию антидепрессантами и нейрометаболическими/нейропротективными препаратами; АД + Т – группа пациентов, кратковременно получавших транквилизаторы/гипнотики вместе с антидепрессантами; ПС – память на слова, ПЛ – память на лица; ИВ – избирательность внимания; ОЧ – отыскивание чисел; СМР – сенсомоторная реакция; АС – арифметический счет; ФПНП – функциональная подвижность нервных процессов; ДН – динамичность; БНП – баланс нервных процессов; Струп – тест Струпа; Стресс – стресс-тест; ИС – исключение слова; Пр – продуктивность; Ск – скорость; Тч – точность; Эф – эффективность; ЛР – латентность решения; Ст – стабильность; Вн – выносливость; Дн – динамичность; ПрС – пропускная способность; ПСПИ – предельная скорость переработки информации; Им – импульсивность; Вэ – возбуждение; ТВз – тренд по возбуждению; ПН – полнезависимость; ЛД – левополушарное доминирование; ФА – функциональная асимметрия; СУ – стрессоустойчивость; Сл – сложность; числовые индексы имеют следующие значения: 1 – большее число соответствует более высокому уровню показателя; 2 – меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; 3 – предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение;  $p_1$  – значимость различий между группами по критерию Краскела – Уоллиса;  $p_2$  – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; звездочкой \* обозначена достоверность различий по сравнению с контрольной группой по критерию Манна – Уитни на уровне менее 0,05 (контрольные значения представлены в табл. 3).

**Note.** M – arithmetic mean; MSD – mean square (standard) deviation; AD – group of patients treated with antidepressant monotherapy; AD + N – group of patients receiving combination therapy with antidepressants and neurometabolic/neuroprotective drugs; AD + T – a group of patients who briefly received tranquilizers / hypnotics along with antidepressants; MW – memory for words; MF – memory for faces; SA – selectivity of attention; SN – searching for numbers; SMR – sensorimotor reaction; AC – arithmetic calculation; FMNP – functional mobility of nervous processes; DN – dynamism; BNP – balance of nervous processes; Stroop – Stroop test; Stress – stress test; WE – word exclusion; Pr – productivity; Sp – speed; Ac – accuracy; Ef – efficiency; LR – solution latency; St – stability; En – endurance; Dn – dynamism; PrS – speed of information processing; Im – impulsiveness; Ex – excitation; TEx – trend in excitation; FI – field independence; LD – left hemispheric dominance; FA – functional asymmetry; SR – stress resistance; Cx – complexity; numerical indices have the following meanings: 1 – a larger number corresponds to a higher level of the indicator; 2 – a smaller number corresponds to a higher level of the indicator; 3 – the average levels of the indicator are preferable, extreme deviations in both directions have an unfavorable value;  $p_1$  is the significance of differences between groups according to the Kruskal-Wallis test;  $p_2$  is the significance of pairwise comparisons, taking into account the Bonferroni correction; an asterisk \* indicates the significance of differences compared to the control group according to the Mann-Whitney test at a level of less than <0.05 (control values are presented in Table 3).

Сравнительный анализ динамики когнитивных нарушений у больных с ДР в ходе антидепрессивной терапии в разных терапевтических группах показал отсутствие достоверных различий между ними по результатам изменений почти всех когнитивных показателей, кроме индекса *возбуждения* в тесте «Стоп-сигнал», (БНП), редукция которого была наименьшей в группе пациентов, принимавших антидепрессант в сочетании с нейрометаболическим/нейропротекторным препаратом (табл. 5). Достоверно сниженные по сравнению с контролем исходные показатели кратковременной памяти в группе пациентов, которым дополнительно к антидепрессивной терапии назначались нейрометаболические/нейропротекторные препараты, улучшились в результате комбинированной терапии, перестав значительно отличаться от контрольных значений. Од-

нако отнести эти улучшения на счет влияния курсового применения нейрометаболических/нейропротекторных средств не представляется возможным, так как средняя динамика всех показателей памяти была примерно одинаковой в трех группах, а итоговые показатели во второй группе были достоверно хуже, чем у больных, получавших монотерапию антидепрессантами (например, *продуктивность* в тесте «Память на слова» во второй группе  $22,6 \pm 5,2$  против  $27,0 \pm 2,5$  – в первой,  $p = 0,001$  при парном сравнении групп с учетом поправки Бонферрони), и даже чем у пациентов, принимавших тимоаналептики вместе с транквилизаторами (например, *продуктивность* в тесте «Память на слова» во второй группе  $22,6 \pm 5,2$  против  $25,1 \pm 5,7$  – в третьей,  $p = 0,045$  при парном сравнении групп с учетом поправки Бонферрони).

**Таблица 5.** Итоговая динамика средних показателей когнитивных функций у больных с ДР в разных терапевтических группах  
**Table 5.** The final dynamics of the cognitive functions mean scores in patients with depressive disorder in different therapeutic groups

Показатели тестов		1		2		3		$P_1 \Delta$	$P_2$
		АД (96)		АД + Н (51)		АД + Т (51)			
		Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)	Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)	Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)		
ПС	Пр <sup>1</sup>	<b>27,0 ± 2,5*</b>	+2,7 ± 4,6	22,6 ± 5,2	+2,5 ± 6,1	25,1 ± 5,7	+2,1 ± 3,8	0,838	–
	Ск <sup>1</sup>	<b>17,2 ± 4,1*</b>	+2,5 ± 3,4	14,1 ± 3,2	+1,4 ± 2,3	15,1 ± 4,6	+2,0 ± 3,4	0,394	–
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,90 ± 0,08*</b>	+0,09 ± 0,15	0,75 ± 0,17	+0,08 ± 0,20	0,84 ± 0,18	+0,07 ± 0,13	0,810	–
	Эф <sup>1</sup>	<b>79,4 ± 15,6*</b>	+15,1 ± 21,2	55,6 ± 26,9	+11,9 ± 27,0	71,4 ± 26,2	+11,3 ± 20,4	0,859	–
ПЛ	Пр <sup>1</sup>	29,4 ± 7,6	–0,6 ± 9,0	26,7 ± 6,1	+0,4 ± 5,8	28,7 ± 6,9	+0,0 ± 7,5	0,474	–
	Эф <sup>2</sup>	8370 ± 2005	–1200 ± 2729	9051 ± 2228	–115 ± 2857	8951 ± 2982	–592 ± 2146	0,388	–
	ЛР <sup>2</sup>	5721 ± 1604	–697 ± 1950	5621 ± 1415	–113 ± 1695	5884 ± 1991	–421 ± 1435	0,252	–
	Ст <sup>2</sup>	<b>47,2 ± 11,2*</b>	–0,9 ± 13,9	51,4 ± 17,8	0,5 ± 16,4	50,6 ± 18,0	+0,4 ± 16,6	0,668	–
ИВ	Эф <sup>2</sup>	<b>7211 ± 1312*</b>	–854 ± 1285	7686 ± 3734	–1564 ± 1928	8657 ± 2544	–758 ± 1946	0,377	–
	ЛР <sup>2</sup>	6983 ± 1241	–808 ± 1148	7515 ± 3850	–1399 ± 1734	8333 ± 2408	–584 ± 1661	0,296	–
	Ст <sup>2</sup>	53,6 ± 12,1	+1,8 ± 12,0	50,3 ± 9,6	–9,7 ± 16,6	52,0 ± 13,4	–8,2 ± 15,0	0,105	–
ОЧ	Пр <sup>1</sup>	<b>31,5 ± 8,1*</b>	+2,9 ± 5,2	27,2 ± 4,6	+0,5 ± 4,2	<b>30,4 ± 7,2*</b>	+3,2 ± 5,4	0,095	–
	Ск <sup>1</sup>	<b>10,50 ± 2,75*</b>	+0,99 ± 1,77	9,08 ± 1,52	+0,21 ± 1,42	<b>10,13 ± 2,41*</b>	+1,09 ± 1,84	0,136	–
СМР	ЛР <sup>2</sup>	295,8 ± 29,0	+2,0 ± 25,6	296,7 ± 30,8	+4,2 ± 21,2	<b>306,5 ± 36,5*</b>	+0,3 ± 51,1	0,897	–
	Ст <sup>2</sup>	16,7 ± 3,3	+0,4 ± 3,6	17,6 ± 4,0	+1,8 ± 3,5	16,2 ± 3,5	+0,1 ± 4,4	0,306	–
	Вн <sup>3</sup>	0,63 ± 27,30	+5,94 ± 34,23	–3,35 ± 23,77	–13,74 ± 41,76	–5,24 ± 21,78	+2,05 ± 27,12	0,339	–
АС	Пр <sup>1</sup>	12,6 ± 6,9	+1,9 ± 2,8	11,1 ± 5,1	+2,3 ± 3,4	10,6 ± 4,5	+1,3 ± 2,2	0,436	–
	Ск <sup>1</sup>	4,35 ± 6,40	+1,48 ± 6,48	3,09 ± 1,14	+0,76 ± 0,72	2,90 ± 1,23	+0,45 ± 0,68	0,175	–
	Тч <sup>1</sup>	0,72 ± 0,16	–0,01 ± 0,20	0,71 ± 0,16	–0,03 ± 0,14	0,75 ± 0,18	+0,01 ± 0,20	0,706	–
	Эф <sup>1</sup>	30,2 ± 19,8	+4,8 ± 10,1	25,4 ± 16,0	+4,6 ± 12,6	25,6 ± 13,9	+3,0 ± 10,6	0,725	–
ФПНП	Дн <sup>1</sup>	73,0 ± 11,4	+6,8 ± 46,8	73,4 ± 11,5	+13,8 ± 61,7	58,4 ± 72,2	+2,8 ± 102,0	0,711	–
	ПС <sup>1</sup>	1,71 ± 0,25	+0,12 ± 0,27	1,73 ± 0,20	+0,14 ± 0,33	1,60 ± 0,45	+0,09 ± 0,50	0,953	–
	ПСПИ <sup>2</sup>	388,2 ± 78,5	–68,9 ± 296,4	375,2 ± 57,2	–111,6 ± 393,1	517,1 ± 492,8	–38,6 ± 714,0	0,966	–
	Им <sup>3</sup>	0,008 ± 0,135	+0,060 ± 0,157	0,018 ± 0,148	+0,012 ± 0,213	0,039 ± 0,144	+0,082 ± 0,267	0,114	–

Показатели тестов		1		2		3		$p_1 \Delta$	$p_2$
		АД (96)		АД + Н (51)		АД + Т (51)			
		Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)	Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)	Итог (М ± СКО)	$\Delta$ (М ± СКО)		
БНП	Тч <sup>2</sup>	1,92 ± 0,68	-0,26 ± 0,61	1,83 ± 0,64	-0,23 ± 0,59	1,75 ± 0,57	-0,27 ± 0,70	0,853	-
	Ст <sup>2</sup>	2,55 ± 1,83	-0,63 ± 2,65	2,47 ± 1,31	-0,82 ± 3,38	2,27 ± 0,92	-0,23 ± 0,94	0,755	-
	Вз <sup>3</sup>	0,37 ± 2,35	-0,37 ± 2,30	0,38 ± 1,04	-0,14 ± 0,88	-0,01 ± 0,93	-0,51 ± 0,66	<b>0,04</b>	1-2: <b>0,018</b>
	ТВз <sup>3</sup>	-45,0 ± 145,2	+52,8 ± 174,8	-21,4 ± 169,6	+50,1 ± 234,2	<b>-28,1 ± 112,8*</b>	+78,0 ± 162,8	0,615	-
ДН	Дн <sup>1</sup>	54,4 ± 61,0	-9,7 ± 56,0	68,2 ± 18,7	+13,4 ± 37,7	66,8 ± 12,6	+22,1 ± 59,5	0,175	-
	ПС <sup>1</sup>	1,25 ± 0,35	-0,02 ± 0,32	1,33 ± 0,22	+0,10 ± 0,25	1,32 ± 0,21	+0,16 ± 0,34	0,195	-
	Им <sup>3</sup>	0,12 ± 0,25	+0,08 ± 0,27	0,04 ± 0,09	-0,02 ± 0,11	0,07 ± 0,11	-0,02 ± 0,23	0,176	-
Струп	ПН <sup>2</sup>	0,86 ± 0,22	+0,07 ± 0,29	0,85 ± 0,33	+1,05 ± 0,87	0,74 ± 0,21	-0,07 ± 0,48	0,183	-
	ЛД <sup>3</sup>	1,07 ± 0,51	-0,08 ± 0,75	1,05 ± 0,87	-1,35 ± 4,66	1,16 ± 0,79	+0,09 ± 1,01	0,241	-
	ФА <sup>3</sup>	27,3 ± 42,3	-14,8 ± 49,0	44,2 ± 62,5	-38,1 ± 85,0	27,9 ± 31,6	-10,0 ± 27,1	0,063	-
	Эф <sup>2</sup>	<b>1433 ± 410*</b>	-416 ± 481	1565 ± 461	-680 ± 846	<b>1555 ± 424*</b>	-543 ± 711	0,395	-
Стресс	СУ <sup>1</sup>	1,28 ± 0,51	+0,03 ± 0,65	1,36 ± 0,74	+0,07 ± 0,94	1,15 ± 0,42	+0,08 ± 0,51	0,860	-
	Тч <sup>1</sup>	0,51 ± 0,05	+0,04 ± 0,07	0,51 ± 0,06	+0,04 ± 0,07	0,50 ± 0,04	+0,04 ± 0,10	0,843	-
	Сл <sup>1</sup>	14,2 ± 6,3	+4,6 ± 5,0	13,3 ± 5,3	+4,0 ± 5,7	13,3 ± 5,8	+3,4 ± 9,2	0,995	-
ИС	Пр <sup>1</sup>	<b>27,0 ± 2,7*</b>	+2,2 ± 2,9	24,3 ± 4,6	+1,3 ± 3,9	<b>26,3 ± 2,4*</b>	+2,4 ± 2,6	0,433	-
	Ск <sup>1</sup>	<b>9,17 ± 1,85*</b>	+0,73 ± 1,79	8,32 ± 2,10	+0,94 ± 1,76	<b>9,25 ± 2,08*</b>	+0,84 ± 1,59	0,999	-
	Тч <sup>1</sup>	<b>0,91 ± 0,07*</b>	+0,04 ± 0,08	0,86 ± 0,12	+0,00 ± 0,09	0,89 ± 0,07	+0,06 ± 0,05	0,062	-
	Эф <sup>1</sup>	<b>81,1 ± 15,3*</b>	+10,8 ± 15,1	68,5 ± 22,7	+4,5 ± 16,2	<b>76,5 ± 13,7*</b>	+12,3 ± 11,5	0,128	-

**Примечание.** М – среднее арифметическое; СКО – среднее квадратическое (стандартное) отклонение; АД – группа пациентов, получавших монотерапию антидепрессантами, АД+Н – группа пациентов, прилучавших комбинированную терапию антидепрессантами и нейрометаболическими/нейропротективными препаратами; АД + Т – группа пациентов, кратковременно получавших транквилизаторы/гипнотики вместе с антидепрессантами; ПС – память на слова; ПЛ – память на лица; ИВ – избирательность внимания; ОЧ – отыскивание чисел; СМР – сенсомоторная реакция; АС – арифметический счет; ФПНП – функциональная подвижность нервных процессов; ДН – динамичность; БНП – баланс нервных процессов; Струп – тест Струпа; Стресс – стресс-тест; ИС – исключение слова; Пр – продуктивность; Ск – скорость; Тч – точность; Эф – эффективность; ЛР – латентность решения; Ст – стабильность; Вн – выносливость; Дн – динамичность; ПрС – пропускная способность; ПСПИ – предельная скорость переработки информации; Им – импульсивность; Вз – возбуждение; ТВз – тренд по возбуждению; ПН – полнезависимость; ЛД – левополушарное доминирование; ФА – функциональная асимметрия; СУ – стрессоустойчивость; Сл – сложность; числовые индексы имеют следующие значения: 1 – большее число соответствует более высокому уровню показателя; 2 – меньшее число соответствует более высокому уровню показателя; 3 – предпочтительнее средние уровни показателя, крайние отклонения в обе стороны имеют неблагоприятное значение;  $p_1 \Delta$  – значимость различий по динамике между группами по критерию Краскела – Уоллиса;  $p_2$  – значимость парных сравнений с учетом поправки Бонферрони; звездочкой \* обозначена достоверность различий по сравнению с контрольной группой по критерию Манна – Уитни на уровне менее 0,05 (контрольные значения представлены в табл. 3).

**Note.** M – arithmetic mean; MSD – mean square (standard) deviation; AD – group of patients treated with antidepressant monotherapy; AD + N – group of patients receiving combination therapy with antidepressants and neurometabolic/neuroprotective drugs; AD + T – a group of patients who briefly received tranquilizers / hypnotics along with antidepressants; MW – memory for words; MF – memory for faces; SA – selectivity of attention; SN – searching for numbers; SMR – sensorimotor reaction; AC – arithmetic calculation; FMNP – functional mobility of nervous processes; DN – dynamism, BNP – balance of nervous processes; Stroop – Stroop test; Stress – stress test; WE – word exclusion; Pr – productivity; Sp – speed; Ac – accuracy; Ef – efficiency; LR – solution latency; St – stability; En – endurance; Dn – dynamism; PrS – speed of information processing; Im – impulsiveness; Ex – excitation; TEx – trend in excitation; FI – field independence; LD – left hemispheric dominance; FA – functional asymmetry; SR – stress resistance; Cx – complexity; numerical indices have the following meanings: 1 – a larger number corresponds to a higher level of the indicator; 2 – a smaller number corresponds to a higher level of the indicator; 3 – the average levels of the indicator are preferable, extreme deviations in both directions have an unfavorable value;  $p_1$  is the significance of differences between groups according to the Kruskal-Wallis test;  $p_2$  is the significance of pairwise comparisons, taking into account the Bonferroni correction; an asterisk \* indicates the significance of differences compared to the control group according to the Mann-Whitney test at a level of less than <0.05 (control values are presented in Table 3).

## Обсуждение

Согласно данным сравнительных рандомизированных исследований, влияния антидепрессантов с разными фармакологическими профилями (СИОЗС, СИОЗСН, НАССА и ТЦА) на когнитивные функции у пациентов с ДР различаются таким образом, что некоторые препараты проявляют отчетливый прокогнитивный эффект, другие не оказывают существенного влияния, а третьи сами вызывают когнитивные нарушения [16, 18, 20]. Такие разнонаправленные эффекты могут выявляться даже у препаратов, относящихся к одной фармакологической группе, например СИОЗС. Ограничением настоящего исследования являлось то, что его открытый нерандомизированный дизайн и относительно небольшая численность выборки не позволили провести убедительный сравнительный анализ влияния отдельных антидепрессантов на когнитивное функционирование больных с целью выявления предпочтительных препаратов. Тем не менее результаты, полученные в условиях реальной клинической практики, позволили сделать ряд значимых выводов.

Антидепрессивная терапия оказывала в целом положительное влияние на подавляющее большинство нарушений когнитивных функций, что, с одной стороны, может быть следствием редукции депрессивной симптоматики, а с другой – вероятным прокогнитивным эффектом антидепрессивной терапии. Исключение составила задержка зрительно-моторной реакции, которая сохранялась достоверно выше контрольного уровня на протяжении всего исследования. Данный факт уже выявлялся ранее [26] и может быть объяснен либо особенностью ДР, проявлявшейся стойкостью замедления сенсомоторной реакции к действию антидепрессантов, либо результатом нежелательного влияния психофармакотерапии на психомоторные функции. Второй вариант кажется маловероятным, поскольку нежелательные явления терапии антидепрессантами обычно возникают вскоре после начала приема препаратов и имеют тенденцию к редукции в процессе и после отмены

терапии. Скорее всего, замедление сенсомоторной активности у пациентов с ДР относится к тем когнитивным нарушениям, которые имеют самостоятельную динамику, неконгруэнтную депрессивной симптоматике, и могут сохраняться после достижения ремиссии.

Нарушения кратковременной памяти объективно выявлялись у пациентов с ДР, которым в дополнение к антидепрессантам назначали нейрометаболические/нейропротекторные препараты, что могло бы служить обоснованием и показанием для подобного рода комбинированной терапии. Однако результативность комбинированного применения тимоаналептиков с нейрометаболическими/нейропротекторными препаратами в настоящем исследовании не показало дополнительного прироста эффективности в отношении когнитивных нарушений по сравнению с монотерапией антидепрессантами. Данный факт не говорит о том, что применение препаратов, действие которых направлено на улучшение когнитивных функций, нецелесообразно у депрессивных больных с когнитивными нарушениями, он лишь свидетельствует, что требуется дополнительный поиск средств, дающих в сочетании с антидепрессантами наилучший эффект в отношении когнитивных функций.

Также отметим, что применение транквилизаторов в сочетании с антидепрессантами в итоге не только не привело к ухудшению когнитивных функций у больных с ДР, но и способствовало их улучшению, сопоставимому по степени с влиянием монотерапии антидепрессантами, вероятнее всего, благодаря редукции тревожной симптоматики и нарушений сна, способствующей вторичному улучшению познавательных процессов. Полученные данные полностью согласуются с результатами недавно опубликованного исследования Y. Duan и соавт. [27]. Таким образом, в случае клинической необходимости краткосрочное назначение транквилизаторов/гипнотиков может быть рекомендовано пациентам с непсихотическими ДР без существенного риска негативного влияния на познавательные процессы.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А.С. Ремиссия при терапии антидепрессантами: признак стабилизации состояния или признак снижения активности процесса? // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10, № 2. – С. 33–37.
2. Мосолов С.Н., Потапов А.В., Шафаренко А.А., Костюкова А.Б., Забелина И.Н. Валидизация стандартизированных клинико-функциональных критериев ремиссии при шизофрении // Социальная и клиническая психиатрия. – 2011. – Т. 21, № 3. – С. 36–42.
3. Fiorillo A. et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: A clinical review // Front Psychiatry. – 2018. – Vol. 9. – P. 493. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00493
4. Kupferberg A., Bicks L., Hasler G. Social functioning in major depressive disorder // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2016. – Vol. 69. – Pp. 313–332. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002
5. Краснов В.Н., Алфимова М.В., Мельникова Т.С., Фролов А.М. Взаимосвязи когнитивных и эмоциональных нарушений при депрессиях (обзор литературы) // Доктор.Ру. – 2013. – № 5 (83). – С. 1–6.
6. Bortolato B. et al. Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? // BMC Medicine. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 9. – DOI: 10.1186/s12916-016-0560-3

## REFERENCES

1. Avedisova A.S. Remissiya pri terapii antidepressantami: priznak stabilizatsii sostoyaniya ili priznak snizheniya aktivnosti protsesssa? // Psikhatriya i psikhofarmakoterapiya. – 2008. – T. 10, № 2. – S. 33–37.
2. Mosolov S.N., Potapov A.V., Shafarenko A.A., Kostyukova A.B., Zabelina I.N. Validizatsiya standartizirovannykh kliniko-funktsional'nykh kriteriev remissii pri shizofrenii // Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya. – 2011. – T. 21, № 3. – S. 36–42.
3. Fiorillo A. et al. Assessment and management of cognitive and psychosocial dysfunctions in patients with major depressive disorder: A clinical review // Front Psychiatry. – 2018. – Vol. 9. – P. 493. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00493
4. Kupferberg A., Bicks L., Hasler G. Social functioning in major depressive disorder // Neuroscience & Biobehavioral Reviews. – 2016. – Vol. 69. – Pp. 313–332. – DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.002
5. Krasnov V.N., Alfimova M.V., Mel'nikova T.S., Frolov A.M. Vzaimosvyazi kognitivnykh i emotsional'nykh narushenii pri depressiyakh (obzor literatury) // Doktor.Ru. – 2013. – № 5 (83). – S. 1–6.
6. Bortolato B. et al. Cognitive remission: A novel objective for the treatment of major depression? // BMC Medicine. – 2016. – Vol. 14 (1). – P. 9. – DOI: 10.1186/s12916-016-0560-3

7. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. – 2013. – Vol. 30 (6). – Pp. 515–527. – DOI: 10.1002/da.22063
8. Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 152–154. – Pp. 19–27. – DOI: 10.1016/j.jad.2013.09.012
9. Goldstein B.J., Goodnick P.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders. Tolerability, safety and pharmacoeconomics // *J Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 12 (3), suppl. B. – Pp. 55–87.
10. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1994. – Vol. 9 (1). – Pp. 9–26.
11. Montgomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1995. – Vol. 9 (4). – Pp. 33–40.
12. Аведисова А.С., Спасова С.А. Влияние антидепрессантов на интеллектуально-мнестические функции как отражение их поведенческой токсичности // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2000. – № 2. – С. 30–34.
13. Biringier E. et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2005. – Vol. 255. – Pp. 373–380.
14. Millan M.J. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat Rev Drug Discov*. – 2012. – Vol. 11 (2). – Pp. 141–168.
15. Rock P.L. et al. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44(10). – Pp. 2029–2040.
16. McIntyre R.S. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19. – pyw055.
17. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19 (2). – pyw082.
18. 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 // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – Vol. 21 (2). – Pp. 97–107.
19. Baune B.T., Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review // *Psychiatry Res*. – 2014. – Vol. 219. – Pp. 25–50.
20. Keefe R.S. et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – Pp. 864–876.
21. Codony X. et al. 5-HT6 receptors and cognition // *Curr Opin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 11. – Pp. 94–100.
22. Raddatz R. et al. Histamine H3 antagonists for treatment of cognitive deficits in CNS diseases // *Curr Top Med Chem*. – 2010. – 10. – Pp. 153–169.
23. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134, no. 4. – Pp. 382–389.
24. Rush J.A. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 1905–1917.
25. Warden D. et al. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings // *Curr Psychiatry Rep*. – 2007. – Vol. 9 (6). – Pp. 449–459.
26. Buyukdura J.S., McClintock S.M., Croarkina P.E. Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (2). – Pp. 395–409.
27. Duan Y. et al. The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol. 256. – Pp. 1–7.
7. McIntyre R.S. et al. Cognitive deficits and functional outcomes in major depressive disorder: determinants, substrates, and treatment interventions // *Depress Anxiety*. – 2013. – Vol. 30 (6). – Pp. 515–527. – DOI: 10.1002/da.22063
8. Trivedi M.H., Greer T.L. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment // *J Affect Disord*. – 2014. – Vol. 152–154. – Pp. 19–27. – DOI: 10.1016/j.jad.2013.09.012
9. Goldstein B.J., Goodnick P.J. Selective serotonin reuptake inhibitors in the treatment of affective disorders. Tolerability, safety and pharmacoeconomics // *J Psychopharmacol*. – 1998. – Vol. 12 (3), suppl. B. – Pp. 55–87.
10. Hyttel J. Pharmacological characterization of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1994. – Vol. 9 (1). – Pp. 9–26.
11. Montgomery S.A., Kasper S. Comparison of compliance between serotonin reuptake inhibitors and tricyclic antidepressants: a meta-analysis // *Int Clin Psychopharmacol*. – 1995. – Vol. 9 (4). – Pp. 33–40.
12. Аведисова А.С., Спасова С.А. Влияние антидепрессантов на интеллектуально-мнестические функции как отражение их поведенческой токсичности // *Социальная и клиническая психиатрия*. – 2000. – № 2. – С. 30–34.
13. Biringier E. et al. Executive function improvement upon remission of recurrent unipolar depression // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2005. – Vol. 255. – Pp. 373–380.
14. Millan M.J. et al. Cognitive dysfunction in psychiatric disorders: characteristics, causes and the quest for improved therapy // *Nat Rev Drug Discov*. – 2012. – Vol. 11 (2). – Pp. 141–168.
15. Rock P.L. et al. Cognitive impairment in depression: A systematic review and meta-analysis // *Psychol Med*. – 2014. – Vol. 44(10). – Pp. 2029–2040.
16. McIntyre R.S. et al. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): a meta-analysis of three randomized controlled trials // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19. – pyw055.
17. Rosenblat J.D., Kakar R., McIntyre R.S. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2016. – Vol. 19 (2). – pyw082.
18. 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 // *Int J Neuropsychopharmacol*. – 2018. – Vol. 21 (2). – Pp. 97–107.
19. Baune B.T., Renger L. Pharmacological and non-pharmacological interventions to improve cognitive dysfunction and functional ability in clinical depression – a systematic review // *Psychiatry Res*. – 2014. – Vol. 219. – Pp. 25–50.
20. Keefe R.S. et al. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review // *J Clin Psychiatry*. – 2014. – Vol. 75. – Pp. 864–876.
21. Codony X. et al. 5-HT6 receptors and cognition // *Curr Opin Pharmacol*. – 2011. – Vol. 11. – Pp. 94–100.
22. Raddatz R. et al. Histamine H3 antagonists for treatment of cognitive deficits in CNS diseases // *Curr Top Med Chem*. – 2010. – 10. – Pp. 153–169.
23. Montgomery S.A., Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change // *British Journal of Psychiatry*. – 1979. – Vol. 134, no. 4. – Pp. 382–389.
24. Rush J.A. et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report // *Am J Psychiatry*. – 2006. – Vol. 163. – Pp. 1905–1917.
25. Warden D. et al. The STAR\*D Project results: a comprehensive review of findings // *Curr Psychiatry Rep*. – 2007. – Vol. 9 (6). – Pp. 449–459.
26. Buyukdura J.S., McClintock S.M., Croarkina P.E. Psychomotor retardation in depression: Biological underpinnings, measurement, and treatment // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. – 2011. – Vol. 35 (2). – Pp. 395–409.
27. Duan Y. et al. The effect of short-term use of benzodiazepines on cognitive function of major depressive disorder patients being treated with antidepressants // *J Affect Disord*. – 2019. – Vol. 256. – Pp. 1–7.