Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2020, т. 120, № 1, с. 111-117
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2020, vol. 120, no 1, pp. 111-117
https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111

Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина

© Н.Н. ПЕТРОВА, А.В. МАРКИН

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

Резюме
Обзор посвящен феномену апатии, идуцированной селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), распространенность и причины которого остаются изученными недостаточно. Приводятся клиническая характеристика, диагностика и дифференциальная диагностика апатии. Рассматривается связь депрессии и апатии. Обсуждаются возможные механизмы развития и стратегии терапии СИОЗС-индуцированной апатии. Сделано заключение, что, несмотря на клиническую очевидность связи апатии и терапии СИОЗС, необходимо проведение доказательных исследований.

Ключевые слова: *апатия, депрессия, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.*

Информация об авторах:
Петрова Н.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208; e-mail: petrova_nn@mail.ru
Маркин А.В. — https://orcid.org/0000-0001-9510-4918; e-mail: a_markin@sotex.ru

Как цитировать:
Петрова Н.Н., Маркин А.В. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(1):111-117. https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111

Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors

© N.N. PETROVA, A.V. MARKIN

Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

Abstract
This review of literature considers apathy syndrome induced by selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI). Epidemiology and etiology of this phenomenon are not clear. Clinical features, diagnosis of apathy, differentiating and correlations between apathy and depression are presented. The possible mechanisms of onset and strategies of therapy of SSRI-induced apathy are discussed. It has been concluded that, despite the clinical evidence of the relationship between apathy and SSRI treatment, evidence-based research is needed.

Keywords: *apathy, depression, serotonin reuptake inhibitors.*

Information about the authors:
Petrova N.N. — https://orcid.org/0000-0003-4096-6208; e-mail: petrova_nn@mail.ru
Markin A.V. — https://orcid.org/0000-0001-9510-4918; e-mail: a_markin@sotex.ru

To cite this article:
Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal Nevrologii i Psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(1):111-117. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2020120011111

В настоящее время, по результатам анализа, проведенного Организацией экономического сотрудничества и развития (Organization of Economic Cooperation and Development — OECD) в 25 странах мира, наблюдается рост потребления антидепрессантов. Так, в Германии за период с 2012 по 2016 г. отмечено увеличение потребления антидепрессантов в общей популяции на 46%, а в Испании и Португалии — на 20%. По состоянию на 2016 г. лидерами по по-

Автор, ответственный за переписку: Петрова Наталия Николаевна — e-mail: petrova_nn@mail.ru

Corresponding author: Petrova N.N. — e-mail: petrova_nn@mail.ru

треблению данной группы препаратов являются Исландия и США: 10 и 11% населения соответственно. Представленные данные недостаточно полно отражают реальную ситуацию потребления антидепрессантов, так как в анализе OECD не учитывали несовершеннолетнее население [1].

Одной из наиболее широко используемых групп антидепрессантов являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты данной группы часто назначают пациентам в связи с их относительной безопасностью и простотой схемы применения. Однако на основе данных ряда исследований были описаны такие побочные эффекты СИОЗС, как ограничение диапазона эмоций и безэмоциональность, или апатия [1—8].

В последнее десятилетие в зарубежной литературе появились публикации, характеризующие эмоциональные нарушения, возникающие при применении этой группы антидепрессантов, как обратимый побочный дозозависимый эффект — «синдром апатии при СИОЗС», или «синдром безразличия при СИОЗС» [2].

Широкомасштабные эпидемиологические исследования по данной проблеме в настоящее время отсутствуют. По имеющимся публикациям, распространенность синдрома апатии варьирует от 5 до 20% [9]. M. Bolling и R. Kohlenberg [7] на основе данных полуструктурированного телефонного интервью с пациентами, прошедшими курс терапии депрессии одним из препаратов СИОЗС, установили 29 видов нежелательных эффектов и выявили 20% случаев апатии и 16,1% случаев «потери амбиций». По данным M. Fava [10], каждый 3-й пациент, принимающий СИОЗС, сообщает об апатии, из них 7,7% — о тяжелой и средней степени тяжести; 40% пациентов отмечают потерю мотивации, из них 12% — тяжелой и средней степени тяжести. В педиатрической практике частота синдрома апатии составила 5% у пациентов при лечении флувоксамином [11]. Есть данные, согласно которым эмоциональное притупление (апатия) при терапии антидепрессантами имело место примерно у $^1/_2$ пациентов, несколько чаще у мужчин (52% случаев), чем у женщин (44%), и было сопряжено с низким качеством ремиссии [12].

Отмечено, что у пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией не наблюдали подобную реакцию в ответ на прием ингибиторов моноаминоксидазы или трициклических антидепрессантов (включая кломипрамин) [1], что подтверждает специфичность данной реакции именно на СИОЗС [1, 2]. При лечении венлафаксином рассматриваемый синдром проявлялся не только безразличием, но и многократной ежедневной непроходящей зевотой (до 80 раз в день) [13].

Клиническая характеристика апатии

Апатия широко представлена в структуре психических расстройств. Она может встречаться в виде специфических негативных нарушений в рамках расстройств шизофренического спектра, синдромообразующего аффекта при различных вариантах аффективных расстройств. Апатию часто наблюдают при органических заболеваниях головного мозга: цереброваскулярных расстройствах, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви, лобно-височной деменции, болезни Паркинсона, прогрессирующем надъядерном параличе, болезни Гентингтона [14—16].

В психологии апатия определяется как форма исполнительской и познавательной дисфункции. Разработаны диагностические критерии апатического синдрома с выделением структурных составляющих: снижение мотивации, целенаправленного поведения и когнитивной активности, эмоционального реагирования [17].

Согласно определению одного из лидеров изучения апатии R. Marin (1996), она представляет собой первичное снижение мотивации, не связанное с изменениями сознания, когнитивными нарушениями или эмоциональными расстройствами. Манифестация синдрома апатии может быть представлена снижением интереса к окружающему миру, психомоторной заторможенностью и ухудшением восприятия информации [18]. Критериями апатии являются наличие сниженной мотивации и как минимум 2 из следующих симптомов: 1) сниженная инициатива (снижение побуждений к действиям, зависимость от окружающих в создании чего-либо); 2) сниженный интерес (снижение интереса изучать новое или получать новый опыт, ослабление переживаний по поводу личных проблем; 3) сниженная эмоциональность (постоянность аффекта, слабый эмоциональный ответ на позитивные либо негативные события).

Клинические проявления апатии можно разделить на 3 основных компонента. Первый характеризуется снижением продуктивности деятельности, ослаблением применяемых к ней усилий, уменьшением продолжительности ее выполнения (заинтересованности каким-либо делом), снижением инициативы, необходимостью внешнего стимулирования активности больного. Второй включает снижение интереса к овладению новыми знаниями, навыками, безразличие к своему здоровью и личным проблемам. Третий проявляется снижением эмоциональных реакций как на положительные, так и на отрицательные стимулы.

R. Marin предлагает различать апатию как симптом и как синдром [18, 19]. Апатия как симптом может быть результатом выраженного снижения настроения при депрессии, значительного снижения когнитивных функций при деменции, изменения уровня бодрствования, например выраженной сонливости, и невозможности концентрации внимания при делирии. Апатия может являться самостоятельным синдромом, при котором снижение мотивации не вторично, как при депрессии или деменции, а первично, и иметь особую патофизиологическую основу.

Обнаружены анатомические корреляты синдрома апатии, в частности неспецифические изменения структуры белого и серого веществ с уменьшением их объема и плотности [20], специфические изменения, локализованные в поясной коре [21, 22], лобных долях [23, 24] и базальных ганглиях [25]. Это позволило рассматривать апатию как мультидименсиональный феномен, вторичный по отношению к дисфункции или поражению префронтальной коры. H. Lavretsky и соавт. [26] описали нейроанатомические отличия при магнитно-резонансной томографии у пожилых с депрессией, апатией, ангедонией и анергией. Для этих расстройств были характерны неспецифические изменения — увеличение суммарного объема постишемических лакунарных изменений головного мозга, преимущественно в белом веществе и скорлупе полушарий большого мозга. Специфичность изменений касалась их локализации. Так, при ангедонии, анергии и апатии наблюдали уменьшение объема белого вещества, только при анергии и апатии — объема коры головного мозга, а при депрессии отмечены более выраженные постишемические лакунарные изменения в таламусе. Кроме того, у пациентов с анергией и ангедонией повышалось количество очагов гиперинтенсивного МР-сигнала на Т2-ВИ в белом веществе головного мозга. Специфическим нейроанатомическим признаком для апатии являлось снижение объе-

ма гиппокампа [26]. В работе A. Grool и соавт. [27] обнаружены снижение плотности серого вещества головного мозга в таламусе, миндалевидном и полосатом теле, а также выраженные сосудистые изменения в лобной доле.

Депрессия и апатия

Считается, что апатия — типичная составляющая депрессии, особенно у лиц пожилого возраста (74,5%) по сравнению с депрессией в молодом возрасте (53,5%) [28].

Sh. Ishii и соавт. [29] выделяют признаки сходства и различий апатии и депрессии. К их общим симптомам относят снижение интересов, психомоторную заторможенность, утомляемость, сонливость. Наиболее характерными для апатии являются уплощенность эмоциональных реакций, безразличие, низкая социальная вовлеченность, безынициативность и снижение продолжительности деятельности. Отличительными признаками депрессии служат такие проявления, как суицидальные мысли, идеи самоуничижения и вины, пессимизм, безнадежность.

В случаях деменции, при которой депрессия и апатия присутствуют одновременно, их проявления оказываются связанными с повреждениями различных областей мозга, что показывает различия патофизиологических механизмов этих синдромов. Так, при болезни Альцгеймера психомоторное возбуждение и нарушения поведения коррелируют с образованием нейрофибриллярных клубочков в нейронах орбитофронтальной коры, тогда как нарастание апатии связано с их большей выраженностью в передней поясной извилине [30, 31].

До настоящего времени остается дискутабельным вопрос о том, является ли возникновение апатии на фоне приема СИОЗС резидуальным симптомом депрессии (апатия как симптом) или представляет собой следствие приема антидепрессанта (апатия как синдром).

В одном из исследований [32] при определении эмоциональных побочных эффектов СИОЗС было установлено, что СИОЗС-индуцированное безразличие/апатия проявляется редукцией интенсивности эмоциональных переживаний («скорее думаю, чем ощущаю», «эмоции ненастоящие, их сложно понять»), в том числе эмоций высшего порядка (совесть, чувство долга, эмоций, связанных с хобби и другими интересами, музыкой, природой, чувством красоты, вдохновения, воображения, творчества), эмоциональным отчуждением.

Структура эмоциональных нарушений на фоне приема СИОЗС представлена **на рисунке** [7].

Таким образом, прием СИОЗС ассоциирован с нарушениями по типу снижения активности как в поведенческой (снижение мотивации), так и в эмоциональной (притупление эмоций) сфере. Несмотря на разделение данных симптомов на два отдельных кластера, с клинической точки зрения принято их объединять и описывать как СИОЗС-индуцированную апатию.

К клиническим характеристикам СИОЗС-индуцированного безразличия/апатии (SRI-induced indifference) относят следующие признаки: низкую мотивацию, особенно у детей и подростков; отставленное и медленное начало; предрасположение к развитию синдрома апатии при использовании высоких доз СИОЗС; нивелирование апатии при прекращении терапии СИОЗС или снижении их дозировок[1].

СИОЗС-индуцированная апатия нередко ассоциирована с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией. Так, 80% пациентов с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией имеют клинически значимое притупление эмоций. Результаты обследования по шкале интенсивности эмоций по C. Laukes (LEIS) показали, что в сравнении с группой контроля пациенты с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией отмечали достоверное снижение способности испытывать эротические мечты, сексуальное удовольствие и потерю интереса к сексу [33].

Дагностика апатии

Рассматриваемый побочный эффект СИОЗС зачастую оказывается нераспознанным: пропущен лечащим врачом или расценен как проявление имеющейся у пациента депрессии [34]. Например, ангедония и сниженная активность, наблюдаемые при депрессии и относящиеся к аффективным симптомам, могут быть восприняты как апатия, и наоборот. Неправильная клинико-психопатологическая оценка состояния больного может обусловить повышение доз антидепрессанта, что ведет к усилению апатии. Таким образом, формируется своеобразный «порочный круг»: с одной стороны, прием антидепрессанта из группы СИОЗС может способствовать уменьшению выраженности депрессивной симптоматики и его отмена сопровождаться ее нарастанием, а с другой — апатия, прежде отсутствовавшая у пациента, может усугубляться по мере продолжения терапии и увеличения дозировок препарата.



Структура и частота (в %) эмоциональных нарушений у пациентов при терапии СИОЗС.
Structure and frequency (%) of emotional disorders in patients on the background of SSRI therapy.

Другие психотропные препараты также могут вызывать апатию, например антипсихотики. Однако апатия, индуцированная антипсихотиками, отличается от СИОЗС-индуцированной апатии тем, что, помимо эмоционального уплощения и снижения мотивации, у пациентов наблюдаются экстрапирамидные и когнитивные нарушения. Кроме того, при развитии апатии на фоне терапии СИОЗС необходимо проводить дифференциальный диагноз с подобными состояниями в связи с деменцией, гипертиреоидизмом, повреждениями лобной доли, употреблением каннабиноидов, заболеваниями шизофренического спектра [35].

При использовании психометрических инструментов апатия зачастую определяется как один из симптомов депрессии, например при применении шкалы депрессии Гамильтона (HAM-D). Поэтому в целях дифференцированной оценки апатии предпочтительнее использовать специфичную шкалу — Apathy Evaluation Scale, Clinician version (AES-C). В связи с этим представляют интерес исследования, в которых использовались разные шкалы. Так, в исследовании E. Aydemir и соавт. [9] было показано, что прием СИОЗС (флуоксетин, эсциталопрам, пароксетин) в течение 6 нед в группе пациентов с большим депрессивным расстройством или тревожным расстройством привел к достоверным положительным изменениям по шкалам депрессии и тревоги Гамильтона (HAM-D и HAM-A), в то же время показатели шкалы AES достоверно увеличились. При этом у пациентов, принимавших селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН; венлафаксин) в течение 6 нед, также было отмечено достоверное положительное изменение результатов по данным шкал HAM-D и HAM-A, но достоверных изменений по шкале AES выявлено не было. Это подтверждает роль СИОЗС как фактора развития апатии.

В 2017 г. была проведена валидизация опросника OQESA (Оксфордский опросник эмоциональных побочных эффектов терапии антидепрессантами) [36]. Было установлено, что этот опросник позволяет достоверно фиксировать эмоциональные побочные эффекты при лечении антидепрессантами, дифференцируя их от симптомов депрессии. Соответствующие данные были получены при обследовании 669 пациентов, принимавших на момент опроса антидепрессанты, 150 были в ремиссии, из них 46% отмечали эмоциональное притупление. Среди последних 37% пациентов негативно оценивали свое состояние, а 38% — позитивно. Мужчины достоверно чаще негативно воспринимали это состояние, чем женщины (p=0,008).

Возможные механизмы развития СИОЗС-индуцированной апатии

Точного понимания механизмов СИОЗС-индуцированной апатии пока нет, но существует достаточно обоснованное предположение, что причиной ее развития в этих случаях является повышение серотонинергической передачи в определенных нейрональных структурах. Предполагается, что антидепрессанты группы СИОЗС через серотониновую систему влияют на активность в лобной доле или через систему префронтальной коры проецируют изменения в системах среднего мозга [1, 2, 4, 5, 35].

Считают, что СИОЗС могут влиять на активность лобных долей, потенцируя их тормозное влияние. С другой стороны, СИОЗС могут оказывать влияние на серотонинергические системы, которые действуют на дофаминергические проекции среднего мозга, идущие в префронтальную кору. Существует сложное взаимодействие между серотонин-, норадреналин- и дофаминергическими системами, оказывающими влияние друг на друга и на выделение нейромедиаторов. Так, например, 5-HT2C-рецептор играет специфическую роль ингибитора дофаминергических нейронов [37]. При этом известно, что активация дофаминергической системы связана с мотивацией и чувством удовольствия, а эффекты серотонина через 5-HT2C-рецептор могут быть связаны с развитием СИОЗС-индуцированной апатии [38]. Исследование I. Callegari и соавт. [39] позволило получить определенные свидетельства в пользу этого механизма апатии. Было изучено влияние агомелатина на апатию в группе пациентов с лобно-височной деменцией. Агомелатин представляет антидепрессант, стимулирующий рецепторы мелатонина 1-го и 2-го типа и проявляющий антагонистическую активность в отношении 5-HT2C-рецепторов. В ходе исследования в группе обследуемых, принимавших агомелатин, было отмечено достоверное снижение выраженности симптомов апатии по сравнению с группой, принимавшей мелатонин.

Важные данные были получены при использовании однофотонной эмиссионной компьютерной томографии у пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией, которые показали, что изменения в лобных долях являются обратимыми [4].

Обращено внимание на то, что описываемый синдром апатии возникает не у всех пациентов, т.е. в его развитии могут играть роль и другие факторы, а это значительно усложняет понимание его механизмов.

Терапия СИОЗС-индуцированной апатии

Прекращение терапии СИОЗС рассматривается как путь преодоления СИОЗС-индуцированной апатии [40]. При возникновении в этом случае депрессии рекомендуют три основных терапевтических стратегии [2].

Первая стратегия предусматривает снижение (титрацию) дозы СИОЗС (при условии, что снижение дозировки препарата не вызовет обострения имеющихся до лечения симптомов). Подбирают дозировки антидепрессанта, достаточные для коррекции всех или части симптомов депрессии, но меньше критического уровня доз, вызывающих возникновение апатии. Эта стратегия может быть эффективной при применении антидепрессантов с более коротким периодом полувыведения [3]. Если не удается осуществить титрацию доз исходного препарата, возможна замена его на СИОЗС с более коротким периодом полувыведения [5].

Вторая стратегия — аугментация терапии. Например, было показано, что добавление к терапии бупропиона способствовало устранению данного побочного эффекта [41]. Нужно, однако, иметь в виду, что в Российской Федерации бупропион не применяется, препарат расценивается как производное эфедрона и в связи с этим попадает под действие Перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю.

Третья стратегия заключается в замене препарата из группы СИОЗС на антидепрессант другой группы, например СИОЗСиН [2]. Так, возможным препаратом выбора может быть Милнаципран (иксел).

Милнаципран — антидепрессант с двойным механизмом действия, наиболее норадренергический (сбалансированный) СИОЗСиН, дозозависимо повышающий уровень серотонина и норадреналина в гиппокампе, а также

уровень серотонина, норадреналина и дофамина в префронтальной коре (исследования *in vivo*) [42]. В низких дозах (25—75 мг) несколько преобладает норадренергическое действие, а в дозировке 100 мг/сут эффект становится равным (в соотношении серотонин/норадреналин) [43].

О различиях в клиническом ответе на Милнаципран и СИОЗС можно судить по данным французского двойного слепого сравнительного многоцентрового исследования [44], в котором сравнивали Милнаципран (100 мг) и пароксетин (20 мг). Через 6 нед терапии пациенты, имевшие 3—4 балла по пункту 8 шкалы HADRS (психомоторная заторможенность), в 2 раза чаще достигали ремиссии при лечении Милнаципраном по сравнению с пароксетином (n=300, p<0,05). Эти данные были подтверждены результатами другого сравнительного исследования Милнаципрана (100 мг/сут) и пароксетина (20—50 мг/сут) [45].

С клинической точки зрения, различия в эффектах СИОЗС и Милнаципрана легче понять при оценке действия препаратов по шкале SASS (шкала самооценки социальной адаптации), которая позволяет оценивать активный досуг, взаимоотношения с друзьями, в семье, на работе, общие социальные отношения и самовосприятие. В небольшом японском исследовании [46] в 2 раза больше пациентов достигли ремиссии по шкале SASS при лечении Милнаципраном (средняя доза 83 мг/сут) в сравнении с пароксетином. В исследовании Ю.А. Александровского и соавт. [47] также была показана эффективность Милнаципрана в отношении терапии расстройств адаптации у лиц с нарушенными социальными связями. К этому можно добавить, что Милнаципран способен повышать уровень мотивации пациентов к реабилитации, в частности у пациентов с депрессией после инсульта [48].

Переводить пациента с СИОЗС на Милнаципран можно без периода «отмывания» препарата из-за отсутствия у него метаболизма, опосредованного системой цитохрома Р-450. Так, в одном из исследований [49] вообще не было отмечено различий при быстром или постепенном переключении с флуоксетина на Милнаципран [50].

В рамках использования второй стратегии преодоления апатии можно использовать комбинации СИОЗС с Милнаципраном, что может в целом улучшить терапевтический ответ на антидепрессивную терапию. Например, сочетание Милнаципрана с флувоксамином привело к выявлению терапевтической реакции у 80% пациентов через 3 нед терапии. При выборе препарата для осуществления перевода с СИОЗС при возникновении СИОЗС-индуцированной апатии важным фактором в пользу Милнаципрана является его способность восстанавливать нарушенную СИОЗС сексуальную функцию, особенно у женщин (либидо, интенсивность оргазма). В исследовании D.Baidwin и соавт. [51] оценивали действие иксела у СИОЗС-нон-респондеров с СИОЗС-опосредованными сексуальными нарушениями при наблюдении 80 больных, из которых было 64 женщины в процессе лечения флуоксетином 20 мг/сут, пароксетином 20 мг/сут и сертралином 100 мг/сут. При переводе на терапию Милнаципраном 100 мг/сут было достигнуто не только повышение эффективности антидепрессивной терапии (через 12 нед 61,3% пациентов продемонстрировали терапевтический ответ не менее 50% редукции симптоматики по HAM-D), но и улучшение показателей по опроснику сексуальной дисункции.

В целом можно констатировать, что Милнаципран — препарат выбора для большинства пациентов с депрессией, так как, являясь сопоставимым с трициклическими антидепрессантами по эффективности, он превосходит их по переносимости, при этом имеет большую, чем СИОЗС, эффективность [52].

Однако при применении Милнаципрана следует учитывать такие особенности действия норадренергических антидепрессантов, как влияние на уровень артериального давления (АД). При наличии повышенного АД требуется предварительная его коррекция. Впрочем, для пациентов с апатией характерен пониженный уровень АД. Кроме того, нужно иметь в виду возможное наличие нелеченной аденомы у пожилых мужчин — в этих случаях требуется предварительное назначение альфа-адреноблокатора (тамсулозин или другие).

Таким образом, СИОЗС-индуцированная апатия представляет собой клиническую реальность [53]. Распространенность и причины данного синдрома остаются слабоизученными. Учитывая данные приведенных исследований, можно полагать, что причиной синдрома апатии на фоне терапии СИОЗС является непосредственно прием препарата, а не резидуальная симптоматика депрессии. К сожалению, уровень доказательности данного утверждения недостаточен и требует дальнейшего изучения на больших клинических выборках. С практической точки зрения, для улучшения исходов антидепрессивной терапии СИОЗС следует освещать возможность развития такого побочного эффекта (возникновение безразличия, утраты инициативности) в рамках психообразования и осуществлять активный мониторинг состояния пациентов в процессе психофармакотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gould S, Friedman LF. Something startling is going on with antidepressant use around the world. *Business Insider.* 2016. Date of the access 5.2.19. URL: https://www.businessinsider.com/countries-largest-antidepressant-drug-users-2016-2
2. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-induced indifference. *Psychiatry (Edgmont).* 2010;7(10):14.
3. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract.* 2004;10:196-199.
4. Hoehn-Saric R, Lipsey JR, McLeod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 1990;10:343-345.
5. Hoehn-Saric R, Harris GJ, Pearlson GD, Cox CS, Machlin SR, Camargo EE. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:131-133.
6. George MS, Trimble MR. A fluvoxamine-induced frontal lobe syndrome in a patient with comorbid Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive compulsive disorder. Response by R Hoehn-Saric. *J Clin Psychiatry.* 1992;53:379-380.

7. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom.* 2004;73:380-385.
8. Bertschy G, Baumann P. Vulnerability to fluoxetine-induced indifference syndrome among opiate addicts: a case report. *Biol Psychiatry.* 1995;38:404-406.
9. Aydemir EO, Aslan E, Yazici MK. SSRI Induced Apathy Syndrome. *Psychiatry and Behavioral Sciences.* 2018;8(2):63-70.
10. Fava M, Graves LM, Benazzi F, Scalia MJ. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry.* 2006;67:1754-1759.
11. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* 2006;16(1-2):227-233.
12. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* 2017;221:31-35. Epub 2017 Jun 6. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048
13. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):211-217. https://www.researchgate.net/publication/277899485_Antidepressant_induced_excessive_yawning_and_indiference https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110
14. Вертоградова О.П., Кошкин К.А. Апатическая депрессия: структура и динамика. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2010;20(2):26-32. Vertogradova OP, Koshkin KA. Apathetic depression: structure and dynamics. *Social and Clinical Psychiatry.* 2010;20(2):26-32. (In Russ.).
15. Maller O. Amotivational syndrome in chronic schizophrenics. *Neuropsychobiology.* 1978;4(4):229-247. https://doi.org/10.1159/000117636
16. Landes AM, Sperry SD, Strauss ME, Geldmacher DS. Apathy in Alzheimers disease. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2001;49(12):1700-1707. https://doi.org/10.1046/j.1532-5415.2001.49282.x
17. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, Verhey FRJ, Yessavage J, Clement JP, Drapier D, Bayle F, Benoit M,Boyer P, Lorca PM, Thibaut F, Gauthier S, Grossberg G, Vellas B, Byrne J. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry.* 2009;24(2):98-104.
18. Marin RS. Apathy: concept, cyndrome, neural mechanisms, and treatment. *Semin Clin Neuropsychiatry.* 1996;1:304-314.
19. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1991;3:243-254.
20. Reijnders JS, Leentjens AF. Diagnosis and assessment of psychopathological symptoms in Parkinson's disease. *Tijdschrift Voor Psychiatrie.* 2010;53(9):679-684. PMID: 21898328.
21. Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Klimstra SA, Hoptman MJ, Alexopoulos GS. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *Journal of Affective Disorders.* 2014;166:179-186. https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.05.008
22. Tunnard C, Whitehead D, Hurt C, Wahlund LO, Mecocci P, Tsolaki M, Vellas B, Spenger C, Kłoszewska I, Soininen H, Lovestone S, Simmons A. Apathy and cortical atrophy in Alzheimer's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2011;26(7):741-748. https://doi.org/10.1002/gps.2603
23. Zamboni G, Huey ED, Krueger F, Nichelli PF, Grafman J. Apathy and disinhibition in frontotemporal dementia Insights into their neural correlates. *Neurology.* 2008;71(10):736-742. https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000324920.96835.95
24. Massimo L, Powers C, Moore P, Vesely L, Avants B, Gee J, Libon DJ, Grossman M. Neuroanatomy of apathy and disinhibition in frontotemporal lobar degeneration. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* 2009;27(1):96-104. https://doi.org/10.1159/000194658
25. Starkstein SE, Mizrahi R, Capizzano AA, Acion L, Brockman S, Power BD. Neuroimaging correlates of apathy and depression in Alzheimer's disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2009;21(3):259-265. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.21.3.259
26. Lavretsky H, Zheng L,Weiner MW, Mungas D, Reed B, Kramer JH, Jagust W, Chui H, Macket WJ. The MRI brain correlates of depressed mood,anhedonia, apathy, and anergia in older adults with and without cognitive impairment or dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2008;23(10):1040-1050. https://doi.org/10.1002/gps.2030
27. Grool AM, Geerlings MI, Sigurdsson S, Eiriksdottir G, Jonsson PV, Garcia ME, Siggeirsdottir K, Harris TB, Sigmundsson T, Gudnason V, Launer LJ. Structural MRI correlates of apathy symptoms in older persons without dementia AGES-Reykjavik Study. *Neurology.* 2014;82(18):1628-1635. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000378
28. Groeneweg-Koolhoven I, Ploeg M, Comijs HC, Wjh Penninx B, van der Mast RC, Schoevers RA, Rhebergen D, Exel EV. Apathy in early and late-life depression. *J Affect Disord.* 2017;223:76-81. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.07.022
29. Ishii Sh, Weintraub N, Mervis J. Apathy: a common psychiatric syndrom in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2009;10:381-393.
30. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, Chow T, Garakian J, Vinters HV, Cummings JL. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangl burden is assotiated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2001;49:355-361.
31. Stanton BR, Leigh PN, Howard RJ, Barker GJ, Brown RJ. Behavioural and emotional symptoms of apathy are associated with distinct patterns of brain atrophy in neurodegenerative disorders. *Journal of Neurology.* 2013;260(10):2481-2490. https://doi.org/10.1007/s00415-013-6989-9
32. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry.* 2009;195(3):211-217. https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.051110
33. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, McGahuey C, Katsanis J, Moreno FA, Manber R. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002;5(2):147-151.
34. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11:181-186.
35. Bernard WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatrc Pract.* 2004;10:196-199.
36. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord.* 2017;221:31-35. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.048
37. De Deurwaerdère P, Di Giovanni G. Serotonergic modulation of the activity of mesencephalic dopaminergic systems: Therapeutic implications. *Prog Neurobiol.* 2017;151:175-236.
38. Wise RA. Forebrain substrates of reward and motivation. *J Comp Neurol.* 2005;493(1):115-121.
39. Callegari I, Mattei C, Benassi F, Krueger F, Grafman J, Yaldizli O, Sassos D, Massucco D, Scialo C, Amore M, Cocito L, Emberti Gialloreti L, Pardini M. Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia. *Neurodegener Dis.* 2016;16(5-6):352-356.
40. Padala PR, Padala K, Monga V, Ramirez D. Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy. *Annals of Pharmacotherapy.* 2012;46(3):8.
41. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2001;11:181-186.
42. Yamauchi M, Imanishi T, Koyama T. A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain. *Neuropharmacology.* 2012;62(7):2278-2287. Epub 2012 Feb 4. https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.01.024
43. Nagomi T, Takano H, Arakawa R, Ichimiya T. Occupancy of serotonin and norepinephrine transporter by milnacipran in patients with major depressive disorder: a positron emission tomography study with [11C]DASB and (S,S)-[18F]FMeNER-D2. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2013;16:937-943.
44. Sechter D, Vandel P, Weiller E, Pezous N, Cabanac F, Tournoux A. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord.* 2004;83(2-3):233-236. https://doi.org/10.1016/j.jad.2004.07.002
45. Chang TT, Lêng CH, Wu JY, Lee SY, Wang YS, Chen YC, Lu RB. Lower side effects of milnacipran than paroxetine in the treatment of major depression disorder among Han Chinese in Taiwan. *Chin J Physiol.* 2008;51(6):387-393.
46. Ueda H, Takashi H, Mayumi K. *Effect of paroxetine and milnacipran on social adaptation in depressed patients (in Japanese).* Presented at the 15th Japan Society for Clinical and Neuropsychiatric Pharmacology meeting. Tokyo. 2005.
47. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Ястребов Д.В., Файзуллоев А.З., Косенко В.Г., Смоленко Л.Ф., Глазунова Т.И., Карагезян Е.А., Набиркин Г.А., Боев И.В., Боев О.И., Якшин В.А., Садовничий К.С. Эффективность терапии препаратом Иксел расстройств адапта-

ции у лиц с нарушенными социальными связями. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2003;06:251-254.
Aleksandrovskij YuA, Avedisova AS, Yastrebov DV, Fajzulloev AZ, Kosenko VG, Smolenko LF, Glazunova TI, Karagezyan EA, Nabirkin GA, Boev IV, Boev OI, Yakshin VA, Sadovnichij KS. Effektivnost' terapii preparatom Iksel rasstrojstv adaptacii u lic s narushennymi social'nymi svyazyami. *Psihiatriya i Psihofarmakoterapiya im. P.B. Gannushkina.* 2003;06:251-254. (In Russ.).

48. Чухловина М.Л., Чухловин А.А. Оценка клинических проявлений и лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2018;03:52-55.
Chuhlovina ML, Chuhlovin AA. Evaluation of clinical manifestations and treatment of post-stroke depression in young patients with ischemic stroke. *Zhurnal Nevrologii i Psihiatrii.* 2018;03:52-55. (In Russ.).

49. Puozzo C, Hermann P, Chassard D. Lack of pharmacokinetic interaction when switching from fluoxetine to milnacipran. *International Clinical Psychopharmacology.* 2006;21(3):153-158.

50. Rouillon F, Berdeaux G, Bisserbe JC, Warner B, Mesbah M, Smadja C, Chwalow J. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran: consequences on quality of life. *J Affect Disord.* 2000;58:171-180.

51. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol.* 2008;23(6):527-532.
https://doi.org/10.1002/hup.955

52. Kasper S, Pail G. Milnacipran: a unique antidepressant? *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2010;6:23-31.

53. Serretti A, Calati R, Goracci A, Di Simplicio M, Castrogiovanni P, De Ronchi D. Antidepressants in healthy subjects: what are the psychotropic/psychological effects? *Eur Neuropsychopharmacol.* 2010;20(7):433-453.

Поступила 21.11.19
Received 21.11.19
Принята к печати 03.12.19
Accepted 03.12.19