

Милохина И.В.^{1,2}

¹ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия; ²ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

¹197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12; ²197089, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6/8

Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев

Распространенность депрессии при болезни Паркинсона (БП) достигает 90%. В статье описаны пациенты разного возраста и с разной длительностью БП, с начальными и развернутыми стадиями заболевания и различными типами депрессивного расстройства. Представленные клинические случаи показывают, что депрессия существенно ухудшает качество жизни пациента с БП и затрудняет подбор противопаркинсонической терапии. Депрессия остается нераспознанной в среднем у половины пациентов, при этом лишь четверть больных с выявленной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами. БП, осложненная депрессией, характеризуется более быстрым прогрессированием, более значимыми нарушениями качества жизни и когнитивного статуса, чем БП без аффективных расстройств. Пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов, что зачастую ведет к нерациональному повышению дозы дофаминергических средств и развитию осложнений.

Трудности подбора антидепрессанта при БП связаны с развитием при этом заболевании сложного многокомпонентного нейромедиаторного дисбаланса. Решением проблемы может стать назначение мультимодальных антидепрессантов.

Необходимо своевременно выявлять и корректировать депрессию у пациентов с БП с помощью современных препаратов, а также немедикаментозных методов (психотерапии и физической реабилитации).

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; начальные стадии; развернутые стадии; антидепрессанты.

Контакты: Ирина Валентиновна Милохина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милохина ИВ. Применение вортиоксетина для коррекции депрессии при болезни Паркинсона на примере клинических случаев. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(3):78–82.

The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases

Miliukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia; ²Acad. I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg, Russia

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197089

The prevalence of depression in Parkinson's disease (PD) amounts to as much as 90%. The paper describes patients at different ages and with different durations of PD in its early and advanced stages and with various types of depressive disorder.

The described clinical cases show that depression substantially worsens quality of life in a patient with PD and makes it difficult to choose antiparkinsonian therapy. Depression remains unrecognized on average in half of patients, while only a quarter of patients with identified depression receive timely treatment with antidepressants. PD complicated by depression is characterized by a faster progression and more significantly impaired quality of life and cognitive status than PD without affective disorders. Patients with PD and depressive disorder are characterized by an insufficient response to standard doses of antiparkinsonian drugs, which often leads to an irrational increase in the dose of dopaminergic drugs and to the development of complications.

Difficulties in choosing an antidepressant for PD are associated with the development of a complex multicomponent neurotransmitter imbalance in this disease. The prescription of multimodal antidepressants can solve this problem.

It is necessary to timely detect and correct depression in patients with PD using the currently available drugs and nonpharmacological methods (psychotherapy and physical rehabilitation).

Keywords: Parkinson's disease; depression; early stages; advanced stages; antidepressants.

Contact: Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru

For reference: Miliukhina IV. The use of vortioxetine for the correction of depression in Parkinson's disease: an example of clinical cases. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2019;11(3):78–82.

DOI: 10.14412/2074-2711-2019-3-78-82

Болезнь Паркинсона (БП) — распространенное нейродегенеративное заболевание, одним из наиболее частых двигательных проявлений которого является депрессия. По данным ряда авторов, встречаемость депрессии у пациентов с БП достигает 90% [1]. При выборе стратегии кор-

рекции депрессии при БП врач, как правило, сталкивается с тремя самыми частыми ситуациями: 1) дебют БП с депрессии или появление депрессии на самой ранней стадии болезни при минимальной выраженности двигательной симптоматики; 2) необходимость коррекции депрессии, воз-

никшей на развернутых стадиях БП, когда пациент принимает большое количество противопаркинсонических препаратов; 3) дифференцированный подход к лечению перманентной депрессии и депрессии в рамках немоторных флюктуаций, так называемой депрессии периода «выключения». Рассмотрим алгоритм действия в каждой ситуации на примере клинических случаев.

Особенности коррекции депрессии на ранних стадиях БП

Первый клинический случай иллюстрирует особенности подбора антидепрессантов у пациентов с ранними стадиями БП.

Пациент А., 67 лет, обратился к неврологу в июле 2017 г. с жалобами на дрожание левой руки, осиплость голоса, чувство «внутреннего озноба», общую мышечную слабость, более выраженную в ногах, чувство беспокойства, снижение настроения, нарушение сна (фрагментированность сна, частые пробуждения), ощущение напряжения, болезненности и скованности мышц левой руки, снижение внимания. Также пациент предъявлял жалобы на частые эпизоды повышения артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. и эпизоды внезапной боли в животе, сопровождавшиеся усилением тремора, ознобом, страхом смерти. Приступы развивались преимущественно в ночное время.

При подробном расспросе выяснилось, что в декабре 2016 г. пациент впервые заметил легкое дрожание II пальца левой руки, в феврале 2017 г. на фоне волнения дрожание усилилось. Летом того же года в период острого эмоционального стресса заметил, что мышцы левой руки стали более напряженными, голос — менее звучным. Особенностью течения болезни в данном случае является скачкообразное усиление симптомов, обычно не характерное для БП. Ступенеобразное прогрессирование болезни объясняется неустойчивым эмоциональным состоянием пациента, по-видимому, в основе резкого усиления симптомов лежало нарушение дофаминергического баланса на фоне стресса.

В июле 2017 г. пациенту впервые был поставлен диагноз «Болезнь Паркинсона, 1,0 стадия по шкале Хен и Яра». В неврологическом статусе наблюдался акинетико-ригидный синдром в левой руке, среднеамплитудный, среднечастотный, дистальный тремор покоя левой руки, также выявлялись легкая дисфония, гипофония, повышенная тревожность, снижение эмоционального фона и фиксированность на своих ощущениях.

Врач при оценке немоторных проявлений болезни первоначально сделал акцент на имеющуюся у него инсомнию, для коррекции которой рекомендовал прием 25 мг агомелатина, посчитав, что остальные немоторные проявления будут успешно скорректированы дофаминергической терапией (был назначен ропинирол в дозе 8 мг с постепенной титрацией). Действительно, пациент отметил улучшение ночного сна, однако уже через 1 мес наступило общее ухудшение состояния в виде нарастания скованности, дрожания, появления диффузных болей в теле («все болит, все напряжено»). Отмечалось прогрессирование аффективных нарушений, которые в том числе привели к полному отказу от лечения (не выполнял предписания врача и не принимал лекарства). В этот период пациента неоднократно госпитализировали в хирургические стационары по поводу эпизодов внезапных болей в животе, но острой хирургической патологии не выявлено.

В связи с неэффективностью терапии был проведен консилиум в клинике Института экспериментальной медицины (ИЭМ) и скорректирован диагноз: «Болезнь Паркинсона, дрожательная форма, 1,0 стадия по шкале Хен и Яра, с вовлечением левых конечностей. Тревожно-депрессивный, астено-вегетативный синдром с паническими атаками, инсомнией», также было решено провести оценку выраженности аффективных нарушений. Для скрининга тревоги и депрессии у пациентов с БП в соответствии с рекомендациями Международного общества по изучению БП и расстройств движения (Movement Disorder Society, MDS) используются следующие шкалы: госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), шкала депрессии Бека, шкала депрессии Гамильтона, шкала депрессии Монтгомери—Асберг [2]. При тестировании у пациента получены следующие результаты: HADS «А» — 11 баллов, HADS «D» — 14 баллов (что соответствует клинически выраженным тревоге и депрессии), шкала депрессии Бека — 30 баллов (пороговое значение для диагностики депрессии при БП — 14 баллов).

При подборе персонализированной схемы терапии было решено в первую очередь уделить внимание коррекции тревожно-депрессивного расстройства. Учитывая имеющийся у больного дофаминергический дефицит, был назначен вортиоксетин — антидепрессант мультимодального действия, в частности повышающий внеклеточный уровень дофамина [3]. Титрация была начата с дозы 5 мг однократно утром. Через 2 дня после начала лечения пациент пожаловался на легкую тошноту, в связи с чем рекомендован прием вортиоксетина на ночь. В дальнейшем переносимость препарата была хорошей, побочных эффектов не отмечалось. Еще через 7 дней доза препарата была увеличена до 10 мг на ночь, а через 14 дней — до 20 мг на ночь. Через 3 нед приема вортиоксетина в дозе 20 мг наблюдались улучшение настроения, исчезновение болевого синдрома, значительное уменьшение скованности мышц и дрожания левой руки, а также эпизодов подъема АД и боли в животе. После 1,5 мес лечения вортиоксетином и стабилизации эмоционального фона была начата специфическая противопаркинсоническая терапия. Стабилизация эмоционального фона способствовала уменьшению проявлений паркинсонизма, что позволило подобрать адекватные дозы дофаминергического препарата (на фоне лечения вортиоксетином эффективная доза ропинирола составила 4 мг), отмечалось также улучшение взаимодействия врача и пациента.

Второе наше наблюдение демонстрирует важность своевременного назначения больным с БП психотерапевтического лечения.

Пациентка Н., 58 лет, обратилась в Центр нейродегенеративных заболеваний ИЭМ в связи с сомнением в правильности ранее поставленного диагноза. В течение 7 лет она отмечала общую замедленность движений, особенно выраженную в правой руке, изменение почерка. Заболевание дебютировало с длительного болевого синдрома в области правого плеча. Пациентка неоднократно обращалась в различные медицинские учреждения, где подтверждался диагноз БП, но сама она с данным диагнозом была не согласна, что обуславливало низкую приверженность назначаемой терапии, нерегулярный прием лекарственных средств и, как следствие, низкий эффект препаратов, что пациентка ошибочно трактовала как еще одно подтверждение отсутствия у нее БП.

Пациентка предъявляла жалобы на замедленность движений правой рукой, изменение почерка (мелкий, неплывный),

негативно относилась к осмотру, откровенно говорила об имеющихся проявлениях болезни, однако интерпретировала их исключительно с позиции отрицания заболевания. Отмечались повышенная тревожность, плаксивость, при подробном расспросе выявлялись утомляемость, сложности сосредоточения на работе, снижение настроения, нежелание общаться с близкими. На момент осмотра принимала агонист дофаминовых рецепторов прамипексол в дозе 3 мг/сут, со слов пациентки, без эффекта, допускала нарушения в схеме приема препарата.

При оценке неврологического статуса выявлены правосторонняя дистальная гипокинезия, преимущественно в руке, ригидность мышц правой руки и правой ноги, непостоянный постурально-кинетический тремор правой руки. В соответствии с критериями MDS (2015) [4] был установлен диагноз: «Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, стадия 1,0 по шкале Хен и Яра, с преимущественным вовлечением правых конечностей, медленный темп прогрессирования, осложненная немоторными (аффективными) нарушениями».

В этом случае в первую очередь была необходима консультация психотерапевта. Принимая во внимание данные об эффективности различных психотерапевтических методик у пациентов с БП, было рекомендовано проведение курса когнитивно-поведенческой терапии [5]. В дополнение к психотерапевтическому лечению был назначен вортиоксетин в дозе 5 мг вечером в 1-ю неделю приема, затем повышение дозы до 10 мг однократно вечером. Повторные осмотры проведены через 2 нед для оценки переносимости вортиоксетина, затем через 3 нед для решения вопроса о повышении дозы до 15 мг/сут, учитывая выявленный высокий уровень тревоги, не исключена необходимость в дальнейшем повышении дозы до 20 мг однократно вечером. На повторном приеме через 2 нед больная жалоб на плохую переносимость препарата не предъявляла, а через 2 мес отметила значительное улучшение состояния (настроения, внимания и работоспособности, возможности сосредоточиться на выполнении повседневных дел).

Дебют с болевого синдрома в одной из конечностей и с аффективных нарушений типичен для БП [6, 7], и это должны учитывать неврологи для своевременной диагностики и начала лечения. Еще одним фактором, с учетом которого следует выбирать схему терапии, является низкая комплаентность пациентов с БП. Применение вортиоксетина у наших пациентов позволило не только уменьшить проявления депрессии, но и повысить приверженность терапии, в частности дофаминергическими препаратами.

Особенности коррекции депрессии на развернутых стадиях БП

Развернутые стадии БП характеризуются нарастанием выраженности моторных симптомов, их качественным изменением, развитием флюктуаций и дискинезий, а также присоединением или усилением выраженности немоторных симптомов: вегетативных, когнитивных, сенсорных, психотических, аффективных, в том числе депрессии [8], что показывает наше следующее наблюдение.

Пациентка Ц., 65 лет, первые признаки болезни заметила в 48 лет, когда постепенно появилась мышечная скованность в правых конечностях, стали затруднены мелкие манипуляции правой рукой, изменился почерк, затем присоединился тремор покоя правой кисти. Наблюдается в Центре нейродегенеративных заболеваний ИЭМ уже более 10 лет (при общей длительности болезни 17 лет). В связи с медлен-

ным темпом прогрессирования заболевания длительное время состояние было стабильным на фоне приема дофаминергических препаратов в минимальных эффективных дозах. Однако в последние 2 года в клинической картине стали преобладать немоторные проявления: ортостатическая гипотензия, тревога, депрессия, снижение памяти. С начала 2019 г. отмечается усиление тревожно-депрессивной симптоматики, параллельно с которой стали развиваться проявления навязчивого коллекционирования.

На основании оценки выраженности моторной и немоторной симптоматики, скорости прогрессирования болезни и характера возникших осложнений был сформулирован диагноз: «Болезнь Паркинсона, акинетико-ригидная форма, стадия 2,5 – в период “включения”, стадия 3,0 – в период “выключения” (по шкале Хен и Яра), с преимущественно правосторонней латерализацией симптомов, осложненная аффективными, психотическими нарушениями, моторными и немоторными флюктуациями, феноменом “включения-выключения”, хореоформными дискинезиями “пика дозы”, выраженными аффективными и вегетативными нарушениями, обсессивно-компульсивным синдромом, умеренными когнитивными расстройствами; медленный темп прогрессирования».

На момент осмотра пациентка получала препараты леводопы 850 мг/сут, прамипексол 3 мг/сут, амантадина сульфат 300 мг/сут, разагилин 1 мг/сут. Учитывая наличие обсессивно-компульсивного синдрома, в соответствии с существующими рекомендациями [9] было принято решение об уменьшении дозы агонистов дофаминовых рецепторов, для коррекции депрессии был назначен вортиоксетин. Разагилин является селективным ингибитором моноаминоксидазы В (МАО-В). Вортиоксетин, в отличие от селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), при одновременном применении которых с ингибиторами МАО-В возможно развитие серотонинового синдрома [10], характеризуется меньшим количеством межлекарственных взаимодействий [11]. Тем не менее сочетание вортиоксетина с ингибиторами МАО-В следует с осторожностью, поэтому доза разагилина была уменьшена до 0,5 мг/сут. Сочетание вортиоксетина с другими противопаркинсоническими препаратами не требует изменения дозы или схемы приема [11]. Учитывая тяжесть состояния, в период изменения терапии пациентка находилась под постоянным наблюдением врача, не исключалось, что в дальнейшем может возникнуть необходимость полностью отменить агонист дофаминовых рецепторов и ингибитор МАО-В из-за обсессивно-компульсивного синдрома. Однако этого не потребовалось, так как через 3 нед отмечено улучшение состояния, уменьшение выраженности аффективных нарушений, снижение суммы баллов по шкалам HADS и Бека на 60%. Через 1,5 мес наблюдались полное исчезновение депрессивной симптоматики, навязчивого коллекционирования, расширение повседневной активности.

Поскольку у пациентов с данной нозологией применяются сложные многокомпонентные схемы терапии, был необходим препарат с доказанной минимальной межлекарственной интеракцией, такой как вортиоксетин. Мультиמודальное действие вортиоксетина с эффектом улучшения когнитивных функций [12] было еще одним доводом в пользу его назначения нашей пациентке, имевшей когнитивные нарушения.

Важность дифференцированной диагностики разных типов депрессии у больных с развернутыми стадиями БП наглядно иллюстрирует следующее наблюдение.

Пациентка К., 70 лет, обратилась в Центр нейродегенеративных заболеваний ИЭМ с жалобами на ощущение скованности тела, угнетенное настроение, подавленность, нежелание гулять, готовить пищу, следить за режимом приема лекарств, повышенное беспокойство, плаксивость, неизменно пессимистический взгляд на будущее, а также на сокращение периода действия препаратов, затруднения при повороте в постели в ночное время, замедленность ходьбы, ходьбу мелкими шажками, легкое дрожание рук, больше левой, повышенное слюноотечение, невнятную, тихую речь. Со слов дочери пациентки, у ее матери на протяжении дня наблюдаются резкие (в течение нескольких минут) переходы от умеренно угнетенного настроения к резко подавленному, с плаксивостью, раздражительностью и апатией, и наоборот, от состояния тревоги и грусти к краткосрочной эйфории.

Из анамнеза известно, что пациентка страдает БП в течение 10 лет и более 6 лет принимает препараты леводопы. На момент осмотра из дофаминергических препаратов получала прамипексол 1,0 мг по 1 таблетке 3 раза в день, леводопа/бенсеразид 200/50 мг по 1 таблетке 3 раза в день.

При подробном расспросе выяснилось, что у пациентки в течение 5 мес наблюдаются снижение настроения, ангедония, повышенная утомляемость, потеря массы тела на 6% от первоначальной (в течение 4 мес). Примерно на протяжении 6 нед отмечаются снижение эффективности противопаркинсонической терапии, укорочение разового периода «включения» с 2,5 до 1,5 ч. Для выявления связи дисфорических явлений и концентрации леводопы в крови применялся «Опросник для выявления немоторных флюктуаций». Использование опросника показало, что в период «выключения», когда не действует дофаминергическая терапия, у пациентки значительно нарастают симптомы тревожно-депрессивных нарушений (плаксивость, беспокойство, тревога, апатия). Через 40 мин после приема очередной разовой дозы леводопы улучшаются настроение, вплоть до появления эйфории в течение 20 мин, а также двигательные функции. Смена периодов «включения» и «выключения» происходит внезапно, в течение 5–7 мин.

Результаты тестирования: шкала HADS «А» — 7 баллов, HADS «D» — 12 баллов (что соответствует клинически выраженной депрессии), шкала депрессии Бека — 24 балла (пороговое значение для диагностики депрессии при БП — 14 баллов). Тестирование проводилось в период «включения», в период «выключения» сумма баллов увеличивалась на 25%. Таким образом, с учетом данных анамнеза, длительности периода дистимии, результатов нейропсихологического тестирования в соответствии с критериями МКБ-10 у пациентки была диагностирована депрессия, развившаяся на фоне длительно текущей БП. Кроме того, наличие у больной флюктуаций аффективных симптомов позволило сделать вывод о сочетании у нее депрессии периода «выключения» с перманентной депрессией.

В данной ситуации необходимо было параллельно проводить подбор адекватной противопаркинсонической терапии для уменьшения выраженности немоторных флюктуаций, в частности депрессии периода «выключения», и терапию перманентной депрессии антидепрессантом [13]. Хотя агонист дофаминовых рецепторов прамипексол, по данным ряда исследований [14], уменьшает выраженность аффективных нарушений при БП, его действия оказалось недостаточно для купирования симптоматики и улучшения качества жизни у нашей пациентки. К терапии был добавлен вортиоксетин 5 мг утром 7 дней, затем 10 мг утром 14 дней, затем 15 мг утром.

Пациентке было объяснено, что длительность приема должна составлять не менее 8 мес. Выбор вортиоксетина был оправдан не только высокой эффективностью и хорошей переносимостью, но и наличием у больной проявлений апатии, в такой ситуации назначение препаратов из группы СИОЗС могло усилить симптомы апатии [15]. В соответствии с международными рекомендациями по коррекции флюктуаций при БП [16] суточная доза леводопы была сохранена, а кратность приема увеличена: леводопа/бенсеразид 200/50 мг по 3/4 таблетки 4 раза в день, кроме того, был назначен агонист дофаминовых рецепторов пролонгированного действия. Более постоянная и плавная стимуляция дофаминергических рецепторов позволила полностью купировать внезапные резкие колебания эмоционального фона как периода «выключения», так и периода «включения». Однако для лечения депрессии, не зависящей от фазы действия леводопы, необходимо было использовать антидепрессант. Через 10 дней после назначения вортиоксетина отмечены улучшение настроения, уменьшение подавленности в течение дня независимо от приема дофаминергических препаратов, а через 1 мес — стойкое улучшение эмоционального фона, повышение двигательной активности и интереса к повседневным делам.

Сочетание перманентной депрессии и депрессии периода «выключения» при БП — нередкая ситуация в практике невролога, она требует знания современных алгоритмов коррекции терапии по двум направлениям.

Представленные клинические наблюдения подтверждают, что депрессия существенно ухудшает качество жизни пациента с БП и затрудняет подбор противопаркинсонической терапии. Несмотря на широкую представленность аффективных нарушений в клинической картине БП, депрессия остается нераспознанной в среднем в половине случаев, при этом лишь четверть больных с выявленной депрессией получают своевременное лечение антидепрессантами [17]. Известно, что БП, осложненная депрессией, отличается более быстрым прогрессированием, более значимыми нарушениями качества жизни и когнитивного статуса, чем БП без аффективных расстройств [18]. Проводить скрининг для выявления тревоги, депрессии и апатии у пациентов с БП следует как на начальных, так и на развернутых и поздних стадиях. Кроме того, на развернутых стадиях БП важно учитывать связь депрессии с действием дофаминергических препаратов и периодами моторных флюктуаций. Следует помнить, что пациенты с БП и депрессивным расстройством характеризуются недостаточным ответом на стандартные дозы противопаркинсонических препаратов [19], что зачастую ведет к нерациональному повышению дозы дофаминергических средств и развитию осложнений.

На выбор антидепрессантов для пациентов с БП у исследователей нет единой точки зрения, широко распространенные препараты из группы СИОЗС демонстрируют лишь удовлетворительную эффективность [20, 21]. Трудности подбора антидепрессанта при БП связаны еще и с тем, что у таких пациентов развивается сложный многокомпонентный нейромедиаторный дисбаланс. Для решения этой проблемы ряд авторов предлагает использовать мультимодальные антидепрессанты [22]. Особенности применения мультимодального антидепрессанта вортиоксетина были рассмотрены на примере наших клинических наблюдений. Модуляция нейротрансмиссии в нескольких системах, включая серотониновую и дофаминовую, малое количество

межлекарственных взаимодействий, положительное влияние на когнитивные функции, отсутствие эффекта усиления апатии делают этот препарат перспективным для широкого применения при БП.

Таким образом, необходимо своевременно выявлять и корректировать депрессию у пациентов с БП с помощью современных препаратов, а также немедикаментозных методов (психотерапии и физической реабилитации).

ЛИТЕРАТУРА

1. Милыхина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2): 93–9. [Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psichosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93–9. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99
2. Schrag A, Barone P, Brown RG, et al. Depression rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations. *Mov Disord*. 2007 Jun 15;22(8):1077–92.
3. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multi-modal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015 Apr;20(2):93–7. doi: 10.1017/S1092852915000139.
4. Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2015 Oct;30(12):1591–601. doi: 10.1002/mds.26424.
5. Koychev I, Okai D. Cognitive-behavioural therapy for non-motor symptoms of Parkinson's disease: a clinical review. *Evid Based Ment Health*. 2017 Feb;20(1):15–20. doi: 10.1136/eb-2016-102574. Epub 2017 Jan 10.
6. Tseng MT, Lin CH. Pain in early-stage Parkinson's disease: Implications from clinical features to pathophysiology mechanisms. *J Formos Med Assoc*. 2017 Aug;116(8):571–581. doi: 10.1016/j.jfma.2017.04.024. Epub 2017 May 19.
7. Zenesini C, Baldin E, Vignatelli L, et al. Use of antidepressants and the risk of Parkinson's disease in the Local Health Trust of Bologna: A historical cohort study.; ParkLink Bologna group. *J Neurol Sci*. 2019 Aug 7;405:116421. doi: 10.1016/j.jns.2019.08.006.
8. Fasano A, Fung VSC, Lopiano L, et al. Characterizing advanced Parkinson's disease: OBSERVE-PD observational study results of 2615 patients. *BMC Neurol*. 2019 Apr 2;19(1): 50. doi: 10.1186/s12883-019-1276-8.
9. Freitas ME, Hess CW, Fox SH. Motor Complications of Dopaminergic Medications in Parkinson's Disease. *Semin Neurol*. 2017 Apr; 37(2):147–157. doi: 10.1055/s-00037-1602423.
10. Bruggeman C, O'Day CS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Toxicity. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019-. 2018 Nov 28
11. Chen G, Højjer AM, Areberg J, et al. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):673–686. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7.
12. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018 Feb;227:787–794. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.081. Epub 2017 Nov 16.
13. Timmer MHM, van Beek MHCT, Bloem BR, et al. What a neurologist should know about depression in Parkinson's disease. *Pract Neurol*. 2017 Oct;17(5):359–368. doi: 10.1136/practneurol-2017-001650. Epub 2017 Jul 24.
14. Harada T, Ishizaki F, Horie N, et al. New dopamine agonist pramipexole improves parkinsonism and depression in Parkinson's disease. *Hiroshima J Med Sci*. 2011 Dec;60(4):79–82.
15. Zahodne LB, Bernal-Pacheco O, Bowers D, et al. Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012 Summer;24(3):326–30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210.
16. Ray Chaudhuri K, Poewe W, Brooks D. Motor and Nonmotor Complications of Levodopa: Phenomenology, Risk Factors, and Imaging Features. *Mov Disord*. 2018 Jul;33(6): 909–919. doi: 10.1002/mds.27386.
17. Becker C, Brobert GP, Johansson S, et al. Risk of incident depression in patients with Parkinson disease in the UK. *Eur J Neurol*. 2011 Mar;18(3):448–53. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03176.x. Epub 2010 Aug 16.
18. Ng A, Chander RJ, Tan LC, et al. Influence of depression in mild Parkinson's disease on longitudinal motor and cognitive function. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Sep;21(9): 1056–60. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.06.014. Epub 2015 Jun 18.
19. Lee Y, Oh JS, Chung SJ, et al. The presence of depression in de novo Parkinson's disease reflects poor motor compensation. *PLoS One*. 2018 Sep 19;13(9):e0203303. doi: 10.1371/journal.pone.0203303. eCollection 2018.
20. Zhuo C, Xue R, Luo L, et al. Efficacy of antidepressive medication for depression in Parkinson disease. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Jun;96(22):e6698. doi: 10.1097/MD.00000000000006698.
21. Ryan M, Eatmon CV, Slevin JT. Drug treatment strategies for depression in Parkinson disease. *Expert Opin Pharmacother*. 2019 Aug;20(11): 1351–1363. doi: 10.1080/14656566.2019.1612877. Epub 2019 May 23.
22. Mills KA, Greene MC, Dezube R, et al. Efficacy and tolerability of antidepressants in Parkinson's disease: A systematic review and network meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018 Apr;33(4):642–651. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.

Поступила 19.08.2019

Публикация статьи поддержана ООО «ЛУНДБЕК РУС». Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.