

Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на ранних и развернутых стадиях заболевания

Милухина И.В.^{1,2}

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

¹Россия, 197376, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, 12;

²Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6-8

Депрессия — одно из самых частых немоторных проявлений болезни Паркинсона (БП), во многом определяющее как тяжесть течения заболевания и продолжительность жизни пациентов, так и комплаентность больных и эффективность противопаркинсонической терапии. В связи с этим особую актуальность имеет поиск безопасного и эффективного антидепрессанта для пациентов с БП.

Цель исследования — оценить эффективность и безопасность применения препарата вортиоксетин у пациентов с БП, осложненной легкой и умеренной депрессией.

Пациенты и методы. Обследовано 150 пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях (стадии с 1,0 по 3,0 по шкале Хен—Яра). Все больные в течение 8 мес получали лечение вортиоксетином в дозе 15 или 20 мг/сут. Использовались клинико-психопатологические оценочные шкалы: Госпитальная шкала депрессии (HADS «D»), Госпитальная шкала тревоги (HADS «A»), шкала депрессии Бека (BDI), шкала Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (MADRS). Выраженность моторных проявлений БП оценивалась по III части Унифицированной шкалы оценки БП (UPDRS III).

Результаты и обсуждение. За период наблюдения, соответствующий 12 нед применения препарата вортиоксетин, наблюдалось достоверное снижение уровня депрессии и тревоги по шкалам MADRS, HADS «A» и «D», шкале Бека у всех пациентов ($p < 0,001$). Вортиоксетин продемонстрировал оптимальный баланс переносимость/клиническая эффективность в отношении коррекции аффективных нарушений в данной группе больных. Кроме того, при анализе динамики моторных нарушений получены данные об улучшении двигательных функций на фоне коррекции депрессии в виде уменьшения суммарного балла по шкале UPDRS III ($p < 0,001$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют, что у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях при применении вортиоксетина наблюдаются достоверный эффект в отношении депрессии и тревоги, хорошая переносимость и быстрое наступление эффекта.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона; депрессия; антидепрессанты; вортиоксетин.

Контакты: Ирина Валентиновна Милухина; milyukhinaiv@yandex.ru

Для ссылки: Милухина ИВ. Применение вортиоксетина при депрессии у пациентов с болезнью Паркинсона на ранних и развернутых стадиях заболевания. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(5):40–45. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-5-40-45

The use of vortioxetine for depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease

Milyukhina I.V.^{1,2}

¹Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg; ²Acad. I.P. Pavlov

First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia, Saint Petersburg

¹12, Academician Pavlov St., Saint Petersburg 197376, Russia; ²6/8, Lev Tolstoy St., Saint Petersburg 197022, Russia

Depression is one of the most common non-motor manifestations of Parkinson's disease (PD), which largely determines both the severity of the course of the disease and the life expectancy of patients, as well as the compliance of patients to and the efficiency of antiparkinsonian therapy. In this connection, the search for a safe and effective antidepressant for patients with PD is of particular relevance.

Objective: to evaluate the efficacy and safety of vortioxetine in patients with PD complicated by mild to moderate depression.

Patients and methods. Examinations were made in 150 patients with PD in its early and advanced stages (Hoehn-Yahr stages: 1.0 to 3.0). All the patients were treated with vortioxetine at a dose of 15 or 20 mg/day for 8 months. The investigators used clinical and psychopathological rating scales, such as the Hospital Depression Scale (HADS-D), the Hospital Anxiety Scale (HADS-A), the Beck Depression Inventory (BDI), and the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). The severity of PD motor manifestations was assessed according to the Unified PD Rating Scale (UPDRS) Part III.

Results and discussion. During the follow-up period corresponding to 12 weeks of vortioxetine use, all the patients showed a significant decrease in MADRS, HADS-A and HADS-D, and BDI scores for depression and anxiety ($p < 0.001$). Vortioxetine demonstrated an optimal balance between tolerability and clinical efficacy in correcting affective disorders in this patient group. In addition, analysis of the dynamics of motor disorders yielded data on the improvement of movement functions while correcting depression as lower UPDRS Part III total scores ($p < 0.001$).

Conclusion. The findings suggest that vortioxetine has a significant effect on depression and anxiety in patients with PD in its early and advanced stages, good tolerability, and a rapid-onset effect.

Keywords: *Parkinson's disease; depression; antidepressants; vortioxetine.*

Contact: *Irina Valentinovna Miliukhina; milyukhinaiv@yandex.ru*

For reference: *Miliukhina IV. The use of vortioxetine for depression in patients with Parkinson's disease in the early and advanced stages of the disease. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(5):40–45.*

DOI: *10.14412/2074-2711-2020-5-40-45*

При болезни Паркинсона (БП) депрессия — не только одно из самых частых немоторных проявлений этого тяжелого нейродегенеративного заболевания, но и фактор, серьезно влияющий на течение болезни, прогноз, смертность пациентов, приверженность рекомендациям врача и эффективность противопаркинсонической терапии [1]. Актуальность поиска новых эффективных схем лечения депрессии и тревоги у пациентов с БП обусловлена неоднозначными результатами крупных метаанализов, посвященных изучению эффективности антидепрессантов различных групп у пациентов с БП [2]. В связи с этим особый интерес для клиницистов представляют мультимодальные антидепрессанты. Единственным представителем данной группы в настоящее время является вортиоксетин. В многочисленных зарубежных и российских публикациях показана высокая эффективность вортиоксетина при лечении депрессии: по соотношению эффективности и переносимости с учетом данных метаанализа 2018 г. [3] он может считаться одним из препаратов первого выбора для коррекции депрессии, однако эффективность препарата в отношении тревожно-депрессивного расстройства у пациентов с БП ранее не оценивалась. Учитывая мультимодальный механизм действия вортиоксетина, возможность модулировать нейротрансмиссию в нескольких системах (серотониновой, норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМК-ергической и глутаматергической), препарат является перспективным для широкого применения в данном направлении.

Нами впервые было проведено открытое проспективное исследование эффективности и безопасности вортиоксетина у пациентов на ранних и развернутых стадиях БП, осложненной депрессией.

Пациенты и методы. Было обследовано 150 пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях (стадии с 1,0 по 3,0 по шкале Хен—Яра), обратившихся в научно-клинический центр нейродегенеративных заболеваний Института экспериментальной медицины (ИЭМ), из них у 95 (63%) пациентов были выявлены тревожные и депрессивные расстройства различной степени тяжести.

Критериями включения в исследование были: наличие подтвержденной БП в соответствии с критериями Movement Disorders Society (MDS) 2015 г. [4], отсутствие необходимости в коррекции дофаминергической терапии на момент обращения, наличие депрессивного эпизода с индивидуальной тяжестью, но не более 30 баллов по шкале Монтгомери—Асберг для оценки депрессии (Montgomery—Asberg Depression Rating Scale, MADRS), индивидуальной длительностью текущего депрессивного эпизода ≥ 1 мес, письменное информированное согласие пациента на участие в обсервационном исследовании.

Критериями исключения являлись: наличие суицидального риска, наличие психотических симптомов, тяжелые или декомпенсированные соматические заболевания.

Исследование проводилось с соблюдением принципов биомедицинской этики, одобрено локальным этическим комитетом ИЭМ. С учетом вышеописанных критериев всего в исследование было включено 74 пациента с БП. Клинико-эпидемиологические данные пациентов, включенных в исследование, представлены в табл. 1.

Все больные получали лечение вортиоксетином в течение 8 мес и наблюдались в течение 12 нед. Препарат назначался однократно вечером; была рекомендована постепенная схема титрации препарата: 1-я неделя — 5 мг вечером, 2-я неделя — 10 мг вечером, в дальнейшем в зависимости от выраженности аффективных нарушений принималось решение о необходимости повышения дозы препарата до 15 или 20 мг/сут с шагом титрации 5 мг.

В соответствии с рекомендациями рабочей группы MDS в исследовании использовались клинико-психопатологические оценочные шкалы: Госпитальная шкала депрессии (HADS «D»), Госпитальная шкала тревоги (HADS «A»), шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI), MADRS. В связи с тем что данные шкалы содержат указание на соматические признаки, перекрывающиеся с проявлениями паркинсонизма, нами применялись рекомендации по пересчету пороговых значений [5]. Выраженность моторных проявлений БП оценивали по III части Унифицированной шкалы оценки БП (United Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS III). Статистическую обработку данных проводили с использованием встроенных пакетов R версии 3.6.2. Проверка полученных вариационных рядов на соответствие нормальному распределению проводилась методом Шапиро—Уилка. Сравнение вариационных рядов между исследуемыми

Таблица 1. Клинико-эпидемиологическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Значение
Число пациентов:	
всего	74
женщины	48
мужчины	26
Возраст, годы, $M \pm \sigma$ (min—max)	71,2 $\pm$ 3,4 (57–81)
Средняя длительность болезни, годы, $M \pm \sigma$	4,2 $\pm$ 1,4
Средняя стадия по шкале Хен—Яра, $M \pm \sigma$	2,2 $\pm$ 0,4
Число пациентов с ранними стадиями БП по шкале Хен—Яра	33
Число пациентов с развернутыми стадиями БП по шкале Хен—Яра	41

Примечание. М — среднее значение, σ — среднеквадратическое отклонение.

группами проводили методом Краскела–Уоллиса. Для оценки различий оцениваемых показателей в зависимых выборках с нормальным распределением применялся t-тест, в случае ненормального распределения – U-критерий Манна–Уитни. Различия признавали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде медианы (min–max) или среднего значения $\pm$ среднеквадратическое отклонение ($M \pm \sigma$).

Состояние больных и оценку эффективности проводили в динамике в три этапа: на этапе начала терапии, через 4 нед и через 12 нед. Оценивали редукцию среднего суммарного балла соответствующих шкал. Переносимость терапии вортиоксетином оценивали на основании нежелательных явлений (НЯ), зарегистрированных в течение всего периода исследования.

На протяжении всего исследования пациенты продолжали получать терапию по поводу основного неврологического (БП) и сопутствующих соматических заболеваний. Следует подчеркнуть, что в исследование включались пациенты, которые на момент первичного обследования не нуждались в коррекции схемы приема или дозирования дофаминергических препаратов, однако 48 (65%) пациентов субъективно отмечали недостаточный эффект от дофаминергической терапии на фоне тревожно-депрессивного расстройства.

Длительность периода «включения» (период наилучшего самочувствия пациента на фоне приема разовой дозы препаратов леводопы) оценивалась с применением дневников самочувствия, которые заполняли пациенты с развернутыми стадиями болезни.

Результаты. Распространенность депрессии в наблюдаемой группе пациентов составила 63%, соотношение женщин и мужчин – 1,8:1. У большинства (69,4%) пациентов депрессия сочеталась с клинически выраженной тревогой (≥ 12 баллов по HADS «A»). После 4 нед лечения вортиоксетином наблюдалось достоверное снижение уровня тревоги: она отмечалась только у 12,5% пациентов.

В процессе динамического наблюдения установлены хорошая переносимость вортиоксетина и его безопасность у пациентов с БП. Перечень НЯ, развившихся в ходе исследования, представлен в табл. 2. Подавляющее большинство (98%) пациентов субъективно оценивали переносимость вортиоксетина как «отличную» или «хорошую», 2% – как «удовлетворительную».

Проведенное исследование показало, что вортиоксетин высокоэффективен при депрессивных эпизодах легкой или умеренной степени тяжести у пациентов с БП. Через 4 нед после начала терапии у 76,3% пациентов отмечалось значительное улучшение состояния (улучшение на 87,4% по среднему суммарному баллу по шкалам MADRS, HADS «D», BDI), через 12 нед улучшение наблюдалось у 100% пациентов.

Динамика показателей нейропсихологического статуса на основании применяемых диагностических шкал представлена на рис. 1.

Таблица 2. *НЯ, развившиеся в процессе терапии*

Симптом	Количество пациентов, у которых наблюдались НЯ, n (%)	Средний срок исчезновения (в днях от начала терапии)
Тошнота легкой степени выраженности	5 (6,75)	4,6
Тошнота умеренной степени выраженности	9 (12,16)	5,2
Головная боль легкой степени выраженности	3 (4,05)	2,3
Головокружение	1 (1,35)	3

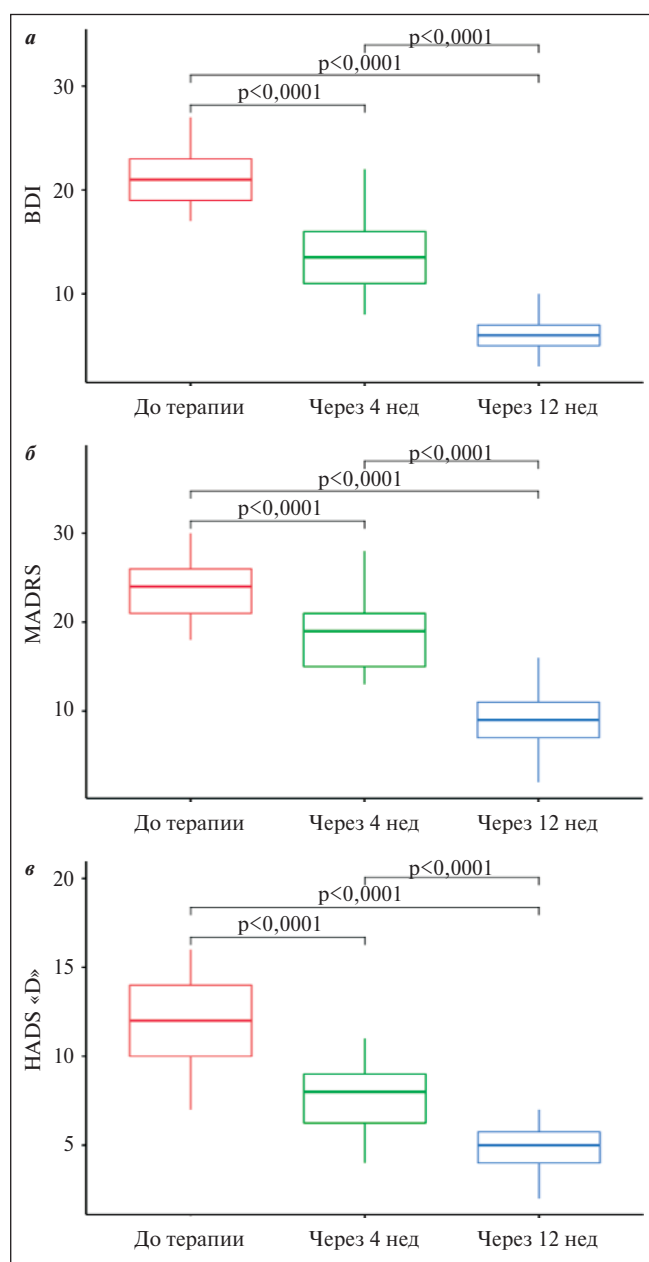


Рис. 1. Динамика изменения показателей нейропсихологического тестирования через 4 и 12 нед после начала терапии вортиоксетином: а – по шкале BDI, б – по шкале MADRS, в – по шкале HADS «D»

При оценке особенностей антидепрессивного эффекта препарата наблюдалось сбалансированное гармоничное действие вортиоксетина, без преобладания седативного или возбуждающего эффекта, что было обусловлено особенностями воздействия препарата на нейромедиаторные механизмы.

В группе пациентов, которые ранее отмечали субъективно недостаточный эффект от дофаминергической терапии, 87% больных отмечали улучшение качества жизни, повышение удовлетворенности от проводимой терапии без изменения доз противопаркинсонических препаратов. Кроме того, при оценке динамики выраженности моторных проявлений болезни по шкале UPDRSIII за 12 нед отмечалось уменьшение суммарного балла по сравнению с началом приема вортиоксетина ($p<0,001$; рис. 2).

Результаты тестирования по всем шкалам в динамике представлены в табл. 2.

При оценке эффективности терапии отдельно рассматривалась группа пациентов с моторными флюктуациями ($n=38$), у которых оценивалась длительность периода «включения» по дневникам самочувствия. Нами не было получено достоверной разницы в длительности периодов «включения» до начала терапии и через 12 нед, однако пациенты отмечали повышение работоспособности в период «выключения» на фоне коррекции аффективных нарушений.

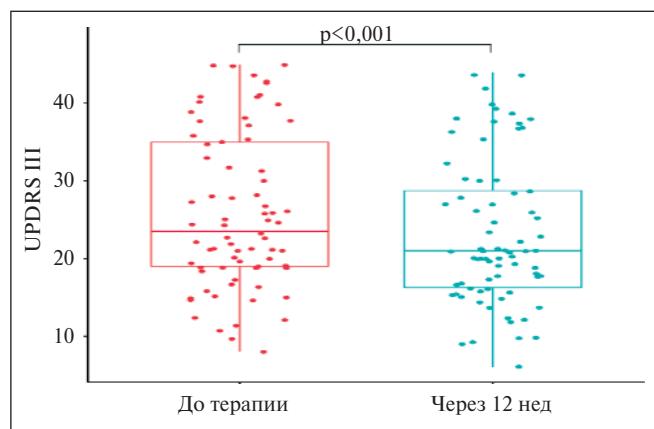


Рис. 2. Суммарный балл по III части шкалы UPDRS на этапе начала терапии вортиоксетином и через 12 нед

Таблица 2. Сумма баллов по диагностическим шкалам на этапе начала терапии, через 4 и 12 нед от начала терапии вортиоксетином, медиана (min–max)

Диагностическая шкала	На этапе начала терапии	Через 4 нед	Через 12 нед
HADS «A»	11,0 (8,0–16,0)	7,0 (3,0–10,0)*	5,0 (3,0–9,0)*
HADS «D»	12,0 (7,0–16,0)	8,0 (4,0–11,0)*	5,0 (2,0–7,0)*
MADRS	24,0 (18,0–30,0)	19,0 (13,0–28,0)*	9,0 (2,0–16,0)*
BDI	21,0 (17,0–27,0)	13,5 (8,0–22,0)*	6,0 (3,0–10,0)*
UPDRS III	23,5 (8,0–45,0)	—	21,0 (6,0–44,0)**

* — $p<0,0001$, ** — $p<0,001$.

Обсуждение. По разным данным, частота встречаемости депрессии при БП достигает 90%, при этом частота большого депрессивного расстройства колеблется от 2,3 до 55,6% [6], частота депрессии среди обследованных нами пациентов (63%) согласуется с данными других авторов. Количество больных женского пола среди обследованных нами пациентов превалировало, что также согласуется с данными литературы о том, что риск развития депрессии среди пациентов с БП выше у женщин [7].

Единичные исследования показали, что агонисты дофаминовых рецепторов и, в меньшей степени, препараты леводопы обладают способностью уменьшать выраженность депрессии [8, 9]. Но ключевым звеном медикаментозной терапии при депрессивных расстройствах у пациентов с БП является именно подбор антидепрессанта.

Подбор антидепрессантов при БП имеет определенные трудности, в том числе из-за того, что у таких пациентов развивается сложный многокомпонентный нейромедиаторный дисбаланс. Исследования с большей по объему выборкой пациентов демонстрируют улучшение состояния больных БП с депрессией только в случае применения селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в отличие от трициклических антидепрессантов (ТЦА) [10, 11]. Кроме того, при применении ТЦА часто развиваются побочные эффекты: ортостатическая гипотензия, замедление моторики желудочно-кишечного тракта, повышенная дневная сонливость, психотические нарушения, задержка мочеиспускания, нарушения сердечного ритма, при этом спектр побочных эффектов пересекается с немоторными проявлениями БП, что делает применение ТЦА крайне нежелательным у данной группы пациентов. Больше всего данных в настоящее время накоплено об эффективности препаратов группы СИОЗС при депрессии у пациентов с БП. Однако следует помнить, что неспецифическое потенцирование серотонинергической нейротрансмиссии под действием СИОЗС приводит к снижению уровня норадреналина и дофамина в коре головного мозга и лимбических структурах. Поэтому назначение препаратов из группы СИОЗС часто сопровождается развитием нейрокогнитивного дефицита, проявляющегося когнитивными нарушениями и эмоционально-волевым дефицитом, например усилением симптомов апатии у больных с БП [12]. Учитывая факт, что апатия встречается у пациентов с БП чаще, чем в популяции (от 30 до 44% по результатам разных популяционных исследований [13]), необходимо учитывать возможность усиления апатии на фоне приема СИОЗС.

В 2017 г. С. Zhuo и соавт. [2] проанализировали 45 статей, посвященных применению антидепрессантов при БП, за период с 1980 по 2016 г. По результатам метаанализа, СИОЗС демонстрируют удовлетворительную эффективность при депрессии у пациентов с БП, также они способны улучшить качество жизни и двигательные функции больных. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина и ТЦА показали наименьшую эффективность, в то время как агонисты дофаминовых рецеп-

торов и ингибиторы моноаминоксидазы вообще не влияли на проявления депрессии, а лишь на моторные проявления болезни. В 2018 г. К.А. Mills и соавт. в метаанализе [14] также подтвердили неоднозначность проведенных ранее исследований и в заключении статьи признали, что, вероятно, наиболее перспективным направлением лечения депрессии при БП является использование мультимодальных антидепрессантов.

Мультимодальный антидепрессант вортиоксетин обладает фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов. Он ингибирует серотониновый транспортер (SERT) и связывается с пятью подтипами серотониновых рецепторов: 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇. В отношении рецептора 5-HT_{1A} вортиоксетин выступает в роли полного агониста (эффективность агонизма $E_{\max}$ составляет 96% от таковой серотонина), в отношении 5-HT_{1B} — в роли функционального антагониста (частичного агониста с низкой $E_{\max}$ — 22% от серотонина) и в отношении рецепторов 5-HT_{1D}, 5-HT₃ и 5-HT₇ — в роли антагониста [15]. Кроме того, вортиоксетин, в отличие от СИОЗС, дозозависимо повышает внеклеточный уровень дофамина, норадреналина и ацетилхолина в префронтальной коре и вентральном гиппокампе, но не в стриатуме [16], что представляет определенный интерес в контексте психоэмоциональных нарушений при БП.

Вортиоксетин продемонстрировал хорошую переносимость у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях. Кроме того, необходимо отметить, что не выявлено увеличения доли НЯ в группе пациентов старше 70 лет. БП — заболевание, частота встречаемости которого значительно увеличивается с возрастом, в связи с этим хорошая переносимость вортиоксетина у пожилых пациентов с соматической отягощенностью имеет особую ценность. Еще одним важным свойством вортиоксетина является отсутствие лекарственного взаимодействия со специфическими противопаркинсоническими средствами. Низкая межлекарственная интеракция вортиоксетина была показана в ряде исследований [17], что является несомненным преимуществом при применении в группах пациентов, получающих большое количество лекарственных препаратов по поводу как сопутствующих соматических заболеваний, так и неврологической патологии. В настоящем исследовании каждый пациент принимал в среднем четыре лекарственных препарата для лечения БП. При этом особое наблюдение требовалось пациентам, получающим ингибитор моноаминоксидазы В. разагилин; средняя доза вортиоксетина составила у них 10 мг/сут. У всех пациентов отмечалась высокая приверженность лечению.

Представленные результаты демонстрируют как антидепрессивный, так и противотревожный эффект вортиоксе-

тина, что согласуется с данными литературы. Его эффективность в отношении тревоги была ранее убедительно показана в проведенном А. Уее и соавт. в 2018 г. метаанализе [18]. При этом нами не обнаружено других исследований эффективности вортиоксетина при БП.

Выявленное уменьшение выраженности моторного дефицита у пациентов с БП через 12 нед от начала терапии вортиоксетином, по-видимому, в первую очередь связано с повышением мотивации к двигательной активности на фоне коррекции тревожно-депрессивного расстройства; возможно, имеет место и положительный патогенетический эффект препарата за счет уменьшения нейровоспаления и коррекции нейромедиаторного дисбаланса. Нейровоспаление является одним из важных механизмов патогенеза как БП [19], так и эндогенной депрессии [20], противовоспалительный эффект вортиоксетина был показан в недавнем исследовании 2020 г. на модели воспаления [21]. Результаты ранее проведенных клинических исследований также демонстрируют, что адекватная коррекция депрессивных симптомов с помощью антидепрессантов приводит к уменьшению выраженности моторных проявлений БП [22, 23]. В 2018 г. были опубликованы результаты метаанализа М.С. Christensen и соавт. [24] о коррекции физических симптомов депрессии, где представлены данные об эффекте вортиоксетина на мышечное напряжение, утомляемость и слабость у пациентов с депрессией, не сопровождающейся другими неврологическими нарушениями [24]. Полученные нами данные также частично пересекаются с результатами Y. Lee и соавт. [25], которые на группе пациентов с БП *de novo* продемонстрировали, что пациенты без депрессии нуждаются в меньших дозах леводопы для компенсации моторного дефицита по сравнению с пациентами с депрессией. Таким образом, коррекция депрессии может положительно влиять на двигательные функции пациентов с БП, по всей видимости, за счет мультимодальных механизмов, которые требуют более детального изучения.

Ограничением данного исследования является отсутствие группы сравнения, получавшей плацебо; данное решение было принято по этическим соображениям.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного открытого проспективного клинического исследования по оценке эффективности препарата вортиоксетин у пациентов с БП на ранних и развернутых стадиях установлены хорошая переносимость, быстрое наступление эффекта и высокая эффективность в отношении депрессии и тревоги у таких больных.

Препарат хорошо переносится, при его приеме отмечается высокая приверженность больных лечению, и он может быть рекомендован для использования как в стационаре, так и в амбулаторной практике при лечении легкой и умеренной депрессии у пациентов с БП.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Милыхина ИВ. Патогенез, клинические особенности и методы лечения депрессии при болезни Паркинсона. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(2):93-9.
doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99

[Milyukhina IV. Pathogenesis, clinical features, and treatments of depression in Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika* = *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(2):93-9.
doi: 10.14412/2074-2711-2019-2-93-99 (In Russ.)].

2. 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.0000000000006698

3. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet*. 2018 Apr 7;391(10128):1357-66. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32802-7. Epub 2018 Feb 21.
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. 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. doi: 10.1002/mds.21333
6. Dissanayaka NN, Sellbach A, Silburn PA, et al. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord*. 2011 Jul;132(1-2):82-8. doi: 10.1016/j.jad.2011.01.021. Epub 2011 Feb 26.
7. Georgiev D, Hamberg K, Hariz M, et al. Gender differences in Parkinson's disease: A clinical perspective. *Acta Neurol Scand*. 2017 Dec;136(6):570-84. doi: 10.1111/ane.12796. Epub 2017 Jul 2.
8. Gauthier C, Souaiby L, Advenier-Iakovlev E, Gaillard R. Pramipexole and Electroconvulsive Therapy in Treatment-Resistant Depression. *Clin Neuropharmacol*. Nov/Dec 2017;40(6):264-7. doi: 10.1097/WNF.0000000000000253
9. Moirand R, Galvao F, Donde C. Pramipexole and Selegiline Combination Therapy in a Case of Treatment-Resistant Depression. *J Clin Psychopharmacol*. Nov/Dec 2019;39(6):684-5. doi: 10.1097/JCP.0000000000001139
10. Bomasang-Layno E, Fadlon I, Murray AN, et al. Antidepressive treatments for Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*. 2015 Aug;21(8):833-42; discussion 833. doi: 10.1016/j.parkreldis.2015.04.018. Epub 2015 May 16.
11. Cooney JW, Stacy M. Neuropsychiatric issues in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 May;16(5):49. doi: 10.1007/s11910-016-0647-4
12. 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*. Summer 2012;24(3):326-30. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11090210
13. Нодель МР, Яхно НН. Апатия при болезни Паркинсона. Неврологический журнал. 2014;(1):9-15. [Nodel of MR, Yakhno NN. Apathy at Parkinson's illness. *Nevrologicheskii zhurnal*. 2014;(1):9-15 (In Russ.)].
14. 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):642-51. doi: 10.1002/gps.4834. Epub 2017 Dec 13.
15. Шагиахметов ФШ, Анохин ПК, Шамакина ИЮ. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность. Социальная и клиническая психиатрия. 2016;26(4):84-96. [Shagiakhmetov FSh, Anokhin PK, Shamakina IYu. Vortioxetine: mechanisms of multimodality and clinical efficacy. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya*. 2016;26(4):84-96 (In Russ.)].
16. Pehrson AL, Cremers T, Betry C, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters — a rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2013;23(2):133-45. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.04.006. Epub 2012 May 20.
17. Chen G, Hojer A-M, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Jun;57(6):673-86. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7
18. Yee A, Ng CG, Seng LH. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study. *Curr Drug Targets*. 2018;19(12):1412-23. doi: 10.2174/1389450118666171117131151
19. Милухина ИВ, Карпенко МН, Клименко ВМ. Сопоставление клинических показателей и уровня некоторых цитокинов в крови и цереброспинальной жидкости у пациентов с болезнью Паркинсона. Клиническая медицина. 2015;93(1):51-6. [Milyukhina IV, Karpenko MN, Klimenko VM. Clinical parameters and the level of certain cytokines in blood and cerebrospinal fluid of patients with parkinson's disease. *Klinicheskaya meditsina*. 2015;93(1):51-6 (In Russ.)].
20. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: From evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016 Jan;16(1):22-34. doi: 10.1038/nri.2015.5
21. De Sousa Tomaz V, Filho AJMC, Cordeiro RC et al. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro- and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *J Affect Disord*. 2020 May 1;268:188-200. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.022. Epub 2020 Mar 6.
22. Chaudhuri KR, Healy DJ, Schapira AHV. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurol*. doi: 10.1016/S1474-4422(06)70373-8
23. Errea JM, Ara JR. Depression and Parkinson disease. *Rev Neurol*. 1999 Apr 1;15;28(7):694-8. doi: 10.33588/rn.2807.98173
24. Christensen MC, Florea I, Lindsten A, Baldwin DS. Efficacy of vortioxetine on the physical symptoms of major depressive disorder. *J Psychopharmacol*. 2018 Oct;32(10):1086-97. doi: 10.1177/0269881118788826. Epub 2018 Jul 26.
25. 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 2018.2

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
17.06.2020/27.07.2020/8.08.2020

Заявление о конфликте интересов

Статья спонсируется компанией «Лундбек». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

Conflict of Interest Statement

This article has been supported by Lundbeck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Милухина И.В. <http://orcid.org/0000-0002-6433-542X>