

СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений

Петелин Д.С., Гамирова А.Н., Воскресенская О.Н., Волець Б.А.
ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
Россия, 119991, Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

Апатия относится к числу наиболее распространенных проявлений нейродегенеративной патологии, в том числе болезни Альцгеймера (БА). Несмотря на столь существенную роль апатии в течении заболевания, не существует однозначных рекомендаций по терапии и профилактике данного симптомокомплекса. Некоторые классы психотропных препаратов, часто назначаемые при БА, в частности, антидепрессанты из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), могут сами вызывать апатию.

Авторами представлена серия клинических наблюдений с описанием четырех случаев ухудшения состояния пациентов с БА на фоне терапии СИОЗС. Обсуждаются особенности клинического течения заболевания, предложены новые стратегии по лекарственной терапии.

Ключевые слова: апатия; нейродегенеративные заболевания; болезнь Альцгеймера; антидепрессанты; СИОЗС.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Гамирова АН, Воскресенская ОН, Волець БА. СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):51–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53

SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series

Petelin D.S., Gamirova A.N., Voskresenskaya O.N., Volel B.A.

*I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow
2, Bolshaya Pirogovskaya St., Build. 4, Moscow 119991, Russia*

Apathy is one of the most common manifestations of neurodegenerative pathology, including Alzheimer's disease (AD). Despite such a significant role of apathy in the course of the disease, there are no unambiguous recommendations for the treatment and prevention of this symptom complex. Some classes of psychotropic drugs commonly prescribed for AD, such as antidepressants of the SSRI class, may themselves cause apathy. The authors present a series of clinical observations describing four cases of deterioration in the condition of patients with AD during SSRI therapy. The features of the clinical course of the disease are discussed, new strategies for drug therapy are proposed.

Keywords: apathy; neurodegenerative diseases; Alzheimer's disease; antidepressants; SSRIs.

Contacts: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Petelin DS, Gamirova AN, Voskresenskaya ON, Volel BA. SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):51–53. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53

Апатия относится к числу наиболее распространенных проявлений нейродегенеративной патологии, в первую очередь болезни Альцгеймера (БА). Наличие выраженной апатической симптоматики ассоциировано со значительным ухудшением качества жизни, большим бременем, ложающимся на родственников и медицинский персонал, а также с более высокой смертностью [1]. Несмотря на столь существенную роль апатии в течении БА, до настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по терапии и профилактике данного симптомокомплекса. Так, разными авторами предлагались психостимуляторы, противопаркинсонические препараты, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антидепрессанты и атипичные антипсихотики, однако ни один из этих препаратов не был должным образом протестирован в рандомизированных клинических ис-

следованиях [2]. Более того, некоторые классы психотропных препаратов, часто применяемых при БА, могут сами по себе вызывать апатию. В первую очередь речь идет об антидепрессантах из класса селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Провоцирование апатии у уязвимых пациентов было хорошо задокументировано в литературе, однако в доступных публикациях речь идет преимущественно о лицах среднего возраста без неврологической отягощенности. При этом, по нашим предварительным данным, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями могут быть более склонны к развитию/усилению апатии на фоне терапии СИОЗС.

В настоящей статье мы демонстрируем описание четырех случаев ухудшения состояния пациентов с БА на фоне терапии СИОЗС.

Пациентка М., 68 лет, с гипертонической болезнью умеренного течения в анамнезе, была доставлена в Клинику нервных болезней родственниками. По их словам, в течение последних двух лет состояние пациентки постепенно ухудшалось: она становилась все более бездеятельной, равнодушной, перестала следить за собой.

В ходе обследования не было выявлено каких-либо отклонений в лабораторных анализах. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга продемонстрировала признаки атрофии левого гиппокампа. При нейропсихологическом обследовании обнаружены умеренные когнитивные нарушения с преимущественным выявлением первичных гиппокампальных нарушений памяти, результаты исследования по Краткой шкале оценки психического статуса (Mini-mental State Examination, MMSE) — 28 баллов, по Батареи тестов для оценки лобной дисфункции (The Frontal Assessment Battery, FAB) — 15 баллов, в тесте рисования часов — 9 баллов. При психиатрическом обследовании была выявлена депрессия средней степени тяжести без соматических симптомов, по Шкале Монтгомери–Асберга для оценки депрессии (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) — 28 баллов, по Шкале социальной ангедонии (Social Anhedonia Scale, SAS) — 29 баллов. Был установлен диагноз БА и коморбидный депрессивный эпизод средней степени без соматических симптомов. Назначена терапия донепезилом в дозе 5 мг на ночь и сертралином 50 мг утром.

Спустя 2 нед пациентка была повторно привезена родственниками в Клинику нервных болезней. По их мнению, самочувствие пациентки существенно ухудшилось: она стала более бездеятельной, равнодушной. При нейропсихологическом обследовании — без существенной динамики, при психиатрическом обследовании — уменьшение выраженности депрессии (MADRS — 21 балл), увеличение выраженности апатии (SAS — 37 баллов).

Состояние было расценено как усиление апатии на фоне приема серотонинергического антидепрессанта. В связи с сохранением депрессивной симптоматики было принято решение продолжить антидепрессивную терапию с заменой сертралина на вортиоксетин в дозе 10 мг.

Спустя 2 нед пациентка была вновь осмотрена. Состояние квалифицировано как улучшение: балл MADRS редуцировался до 17; отмечено существенное уменьшение выраженности апатии: SAS — 25 баллов. При нейропсихологическом обследовании отмечена незначительная положительная динамика: улучшение балла FAB до 17, MMSE — до 29.

Пациент К., 75 лет, в течение последних трех лет получает терапию галантамином в дозе 10 мг/сут по поводу БА с умеренным эффектом. На последнем приеме пожаловался на ухудшение самочувствия: снизилось настроение, появились подавленность, чувство безразличия, бессилие. После психиатрического обследования была диагностирована депрессия легкой степени без соматических симптомов (MADRS — 25 баллов, SAS — 27 баллов). Неврологический и когнитивный статус — без заметной динамики по сравнению с результатами прошлых обследований. Был назначен флуоксетин в дозе 20 мг/сут.

На повторном приеме спустя месяц сообщил о незначительном ухудшении самочувствия в форме нарастания бессилия, чувства безразличия. Был повторно тестирован психиатром, зарегистрировано объективное ухудшение (MADRS —

29 баллов, SAS — 36 баллов). Флуоксетин заменен на агомелатин в дозе 25 мг на ночь.

Спустя месяц терапии агомелатином и галантамином психический статус с существенной положительной динамикой (MADRS — 19 баллов, SAS — 21 балл).

Пациентка Р., 58 лет, самостоятельно обратилась на консультацию к психотерапевту по поводу впервые возникших жалоб на утомляемость, бессилие, апатию, снижение аппетита, головокружения. Был установлен диагноз депрессивного эпизода средней степени с соматическими симптомами, назначена терапия эсциталопрамом в дозе 10 мг/сут (MADRS — 31 балл). Самостоятельно пришла на повторный прием спустя 3 нед терапии и сообщила, что принимала предписанное лечение в соответствии с рекомендациями врача, однако отметила существенное ухудшение самочувствия — выросли апатия, утомляемость; жаловалась, что стало тяжело выполнять даже самые простые дела по дому. Для уточнения причины выявленного ухудшения проведено детальное соматоневрологическое обследование. В лабораторных анализах без отклонений, на МРТ — выраженная атрофия левого гиппокампа. При неврологическом обследовании была выявлена первичная гиппокампальная амнестическая симптоматика, результаты MMSE — 23 балла, FAB — 14 баллов, тест рисования часов — 8 баллов. При психиатрическом обследовании выявлено ухудшение по шкале MADRS (33 балла) за счет высокого балла в пункте 7 (утомляемость), выраженность апатии по шкале SAS — 39 баллов.

У пациентки была диагностирована БА, назначена терапия донепезилом в дозе 10 мг на ночь. От приема антидепрессивной терапии пациентка отказалась.

При повторной оценке состояния через 4 нед было выявлено незначительное улучшение: MMSE — 26 баллов, FAB — 15 баллов, тест рисования часов — 9 баллов, MADRS — 26 баллов, SAS — 21 балл.

Пациентка А., 67 лет, самостоятельно обратилась на консультацию к неврологу в связи с жалобами на подавленность, чувство безрадостности, мысли пессимистического характера (стала думать о том, что прожила жизнь зря, что ранее свойственно не было), вялость и утомляемость. При клиническом и нейропсихологическом обследовании была выявлена депрессия средней степени тяжести с соматическими симптомами (MADRS — 26 баллов), а также элементы афазии и апраксии, позволившие диагностировать дебют БА (MMSE — 24 балла, тест рисования часов — 7 баллов). Назначена терапия донепезилом в дозе 10 мг и эсциталопрамом в дозе 10 мг.

На повторном приеме спустя месяц сообщила о том, что за время лечения существенно уменьшилась подавленность, полностью редуцировались мысли пессимистического характера, вернулась способность радоваться жизни, однако вялость и утомляемость заметно выросли — стало тяжело ухаживать за квартирой, выходит на улицу только с целью посещения ближайшего магазина. При психопатологическом и нейропсихологическом обследовании были получены следующие результаты: MADRS — 14 баллов, MMSE — 26 баллов, тест рисования часов — 8 баллов, SAS — 37 баллов. Была рассмотрена возможность замены антидепрессанта, однако при обсуждении пациентка попросила оставить в лекарственной схеме эсциталопрам с учетом быстрого и выраженного эффекта

в отношении депрессивной симптоматики. В результате доза была снижена до 5 мг/сут.

На следующем приеме еще через месяц — состояние с положительной динамикой, выраженность апатии существенно снизилась, пациентка стала более деятельной, активной, депрессивная симптоматика не рецидивировала. Результаты обследования с использованием шкал: MADRS — 13 баллов, MMSE — 25 баллов, тест рисования часов — 8 баллов, SAS — 20 баллов. Было рекомендовано продолжение терапии в тех же дозах.

Обсуждение

В четырех представленных клинических случаях было продемонстрировано, что у некоторых пациентов с БА назначение СИОЗС может ухудшать их состояние за счет усиления апатии. В первых двух наблюдениях апатия редуцировалась после назначения антидепрессанта с альтернативным механизмом действия. В третьем наблюдении постепенное улучшение самочувствия произошло на фоне длительной монотерапии ингибитором ацетилхолинэстеразы. В четвертом наблюдении апатия существенно уменьшилась после уменьшения дозы СИОЗС.

Усиление апатии на фоне терапии СИОЗС связано с реципрокным взаимодействием серотонинергической и дофаминергической нейротрансмиссии в некоторых отделах головного мозга. Так, по данным W. Barnhart и соавт. [3], апатия формируется либо вследствие подавления выброса дофамина в лобных долях за счет ингибирующего действия серотонина, либо из-за прямого подавления дофаминергических нейронов в среднем мозге. Вероятно, развитие СИОЗС-обусловленной апатии является относи-

тельно редким у молодых людей и лиц среднего возраста без сопутствующих заболеваний. В случае БА дофаминергическая система головного мозга, наряду с холинергической, компрометирована, что делает пациентов более уязвимыми к подобным побочным эффектам [4].

Согласно данным литературы, коррекция серотонин-обусловленной апатии подразумевает три основных подхода: снижение дозы СИОЗС, замена на антидепрессант с другим механизмом действия (селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина — СИОЗСН, трициклический антидепрессант, мirtазапин или бупропион) или аугментацию терапии препаратом, повышающим уровень дофамина (психостимулятор или противопаркинсонический препарат) [5]. В случае с пожилыми пациентами полипрагмазия при назначении психофармакотерапии является нежелательной в связи с наличием большого числа препаратов сопутствующей лекарственной терапии и высокой чувствительностью пациентов. Поэтому оптимальной следует считать стратегию по замене СИОЗС на антидепрессант с другим механизмом действия либо уменьшению дозы препарата (в том случае, если отмечается хороший ответ на терапию и он сохраняется при использовании субтерапевтических доз).

Заключение

Пациенты с БА могут быть более чувствительны к СИОЗС-обусловленной апатии. При лечении депрессий у таких пациентов следует рассматривать возможность назначения антидепрессантов с альтернативным механизмом действия (норадренергические, дофаминергические и мультимодальные препараты).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Sofi F, Marcucci R, Gori AM, et al. Residual platelet reactivity on aspirin therapy and recurrent cardiovascular events — a meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2008 Aug 18;128(2):166-71. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.12.010. Epub 2008 Feb 1.
2. Ishii S, Weintraub N, Mervis JR. Apathy: a common psychiatric syndrome in the elderly. *J Am Med Dir Assoc.* 2009 Jul;10(6):381-93. doi: 10.1016/j.jamda.2009.03.007
3. Barnhart WJ, Makela EH, Latocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract.* 2004 May;10(3):196-9. doi: 10.1097/00131746-200405000-00010
4. Pan X, Kaminga AC, Wen SW, et al. Dopamine and Dopamine Receptors in Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Front Aging Neurosci.* 2019 Jul 11;11:175. doi: 10.3389/fnagi.2019.00175
5. Sansone RA, Sansone LA. SSRI-Induced Indifference. *Psychiatry (Edgmont).* 2010 Oct;7(10):14-8.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.04.2022/14.07.2022/18.07.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Петелин Д.С. <https://orcid.org/0000-0002-2228-6316>

Гамирова А.Н. <https://orcid.org/0000-0002-9543-4041>

Воскресенская О.Н. <https://orcid.org/0000-0002-7330-633X>

Волель Б.А. <https://orcid.org/0000-0003-1667-5355>