

Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии

Петелин Д.С., Байрамова С.П., Сорокина О.Ю., Нийноя И.Н.В., Локшина А.Б., 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

Депрессии относятся к числу наиболее распространенных психических расстройств в неврологической практике. Среди прочих симптомов депрессии большую роль играет симптомокомплекс, представленный апатией, ангедонией и когнитивными нарушениями (КН). В настоящем обзоре представлена клиническая характеристика описанных выше симптомов, обсуждаются современные нейробиохимические и нейровизуализационные представления об их патогенезе. Обсуждается проблема патогенетически обоснованной терапии депрессий с преобладанием апатии, ангедонии и КН. Представлены фундаментальные и клинические аргументы в пользу высокой эффективности вортиоксетина при депрессиях с преобладанием апатии, ангедонии и КН.

Ключевые слова: апатия; ангедония; когнитивные нарушения; депрессия; вортиоксетин.

Контакты: Дмитрий Сергеевич Петелин; petelinhome1@yandex.ru

Для ссылки: Петелин ДС, Байрамова СП, Сорокина ОЮ и др. Апатия, ангедония и когнитивная дисфункция: общие симптомы депрессии и неврологической патологии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(5):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102

Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders

Petelin D.S., Bairamova S.P., Sorokina O.Yu., Ninoja I.N.V., Lokshina A.B., Volel B.A.

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

Depression is one of the most common mental disorders in neurological practice. Among other symptoms of depression, a symptom complex represented by apathy, anhedonia, and cognitive impairment plays an important role. This review presents the clinical characteristics of the symptoms described above and discusses modern neurochemical and neuroimaging concepts of their pathogenesis. The problem of pathogenetically substantiated therapy of depression with a predominance of apathy, anhedonia and cognitive impairment is discussed. Fundamental and clinical arguments are presented in favor of the high efficacy of vortioxetine in depression with a predominance of apathy, anhedonia, and cognitive impairment.

Keywords: apathy; anhedonia; cognitive impairment; depression; vortioxetine.

Contact: Dmitry Sergeevich Petelin; petelinhome1@yandex.ru

For reference: Petelin DS, Bairamova SP, Sorokina OYu, et al. Apathy, anhedonia and cognitive dysfunction: common symptoms of depression and neurological disorders. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(5):96–102. DOI: 10.14412/2074-2711-2022-5-96-102

Депрессия — одно из наиболее распространенных психических расстройств при различных неврологических заболеваниях [1, 2]. Частота депрессии повышена при болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, церебральном инсульте, эпилепсии, рассеянном склерозе, травматическом поражении головного мозга и других заболеваниях [3]. Своевременная диагностика и корректное лечение депрессивных состояний в неврологической практике имеют большое значение в связи со значимым негативным влиянием депрессии на течение и прогноз неврологической патологии [4]¹. Однако в реальной клинической пра-

ктике депрессия редко диагностируется, потому что она часто скрывается под маской соматических жалоб, неврологи плохо осведомлены о проявлениях депрессии, пациенты редко направляются на консультацию к психиатру. В числе наиболее важных для диагностики депрессий и понимания их клинической структуры общих симптомов следует упомянуть когнитивную дисфункцию, апатию и ангедонию.

Прогресс в области современных нейронаук за последнее десятилетие позволяет квалифицировать депрессию как клинически гетерогенное состояние [5]. В частности, работа E. Vares и соавт. [6] позволила выделить шесть основных групп симптомов, характеризующих депрессивную патологию. Одним из наиболее широко распространенных и представляющих наибольшее клиническое значение оказался кластер, объединяющий в своей структуре апатию,

¹Согласно современным представлениям, негативное влияние депрессии на течение соматических и неврологических заболеваний связано как с поведенческими (снижение приверженности лечению, менее здоровый образ жизни), так и с общими биологическими механизмами. Более подробное рассмотрение данной темы выходит за рамки настоящего обзора.

ангедонию и различные когнитивные нарушения (КН). Помимо результатов факторного анализа существуют также другие свидетельства общности описанных симптомов — как клинические, так и основанные на данных нейробиологического исследования и нейровизуализации [7, 8]. При этом оценка вклада депрессивной патологии и неврологического заболевания соответственно при доминировании вышеописанной симптоматики представляется непростой задачей [9].

Настоящий обзор посвящен обсуждению клинических проявлений апатии, ангедонии и КН пациентов с депрессией и вопросам дифференциальной диагностики описанной симптоматики с неврологической патологией.

Апатия и ангедония

Согласно существующим консенсусным определениям, апатию можно охарактеризовать как общую нехватку мотивации, основанную на снижении целенаправленного поведения и целенаправленного познания [10].

Высокая распространенность и выраженное негативное влияние на уровень функционирования выводят апатию в число наиболее значимых проявлений как депрессии, так и ряда ведущих неврологических заболеваний. Так, согласно масштабным эпидемиологическим исследованиям, клинически выраженная апатия определяется у 40–70% пациентов с такими состояниями, как инсульт, посттравматическое поражение головного мозга, болезнь Альцгеймера, Паркинсона и лобно-височная деменция [9]. В свою очередь, до трети пациентов взрослого и пожилого возраста с депрессией обращаются за помощью с доминирующими жалобами апатического круга [11].

Было неоднократно доказано, что наличие выраженной апатической симптоматики выступает в качестве одного из ведущих факторов дезадаптации пациентов, а также существенного бремени, ложащегося на родственников, сиделок и медицинский персонал [10]. Кроме того, апатия в значительной степени затрудняет адаптацию пациентов, являясь одним из важнейших препятствий для реабилитационных программ, возвращения к выполнению рабочих обязанностей и т. д. [12].

При этом следует учитывать, что апатия не является целостным симптомокомплексом: такие исследователи, как Levy и Dubois, выделили три компонента, или вектора, апатии: эмоциональный, поведенческий и когнитивный, которые хорошо соотносятся с нейробиологической моделью целенаправленного (goal-oriented) поведения [8, 13].

В клинической практике эмоциональная апатия проявляется преимущественно сглаженным аффектом и снижением уровня реагирования на события окружающего мира. Речь идет о пациентах, менее интенсивно реагирующих на различные эмоционально значимые события, независимо от того, положительно или отрицательно они заряжены. При этом пациенты с доминированием эмоциональной апатии могут достаточно легко вовлекаться в различную деятельность по инициативе окружающих, сообщая при этом о полном отсутствии интереса к выполняемой деятельности.

Поведенческая апатия характеризуется в первую очередь прямым снижением стремления к выполнению тех или иных действий. При клиническом обследовании пациенты жалуются на неспособность к началу выполнения того или

иного действия. Даже при наличии формально высказываемого желания заниматься чем-либо пациенты бездейственны, откладывают даже минимально необходимые действия (в тяжелых случаях — вплоть до нарушения ухода за собой, личной гигиены).

Наконец, когнитивная апатия определяется неспособностью планировать свою деятельность, строить план по выполнению того или иного действия.

Согласно современным представлениям, апатия может на равных основаниях выступать проявлением как депрессии, так и неврологической патологии разного рода, что связано с общими механизмами реализации данного симптомокомплекса (см. далее). При этом апатия как проявление органического поражения головного мозга плохо поддается терапии, в то время для апатии как проявления депрессии имеется эффективное лечение [9].

В связи с этим в клинической практике возникает закономерный вопрос о достоверных и клинически обоснованных подходах к выявлению депрессивной патологии у пациентов с доминирующими жалобами на апатию.

Считается, что наиболее достоверное разграничение можно осуществить на основании наличия у пациента патогномичного для депрессии симптомокомплекса ангедонии [14].

Согласно существующим определениям, под ангедонией в широком смысле этого слова понимается нарушение спектра психических функций, имеющих отношение к положительному подкреплению: неспособность ожидать приятных событий, получать от них удовольствие, фиксировать в памяти стимулы, связанные с положительным подкреплением, и формировать поведение, основанное на положительном подкреплении. При этом ключевым для диагностики ангедонии является исчезновение удовольствия от того, что раньше было сопряжено с выраженными положительными эмоциями [15].

Современные клинические и нейробиологические исследования позволяют разделить ангедонию на два принципиальных типа — антиципационную (ангедония ожидания) и консуматорную (ангедония потребления) [16]. В первом случае речь идет о неспособности испытывать удовольствие от стимулов, которые ассоциированы с процессом получения и предвкушением положительного подкрепления (англ. wanting). Пациенты сообщают о том, что испытывают удовольствие от еды, получения денег (например, начисление премии), занятия простыми хобби и т. д. Однако формирование любого более или менее сложного поведения, направленного на получение удовольствия, например поездка за новой покупкой, выполнение работы за вознаграждение, планирование поездки с близкими, совершенно не доставляет удовольствия. При опросе пациента может сложиться впечатление, что пациент жалуется на апатию, однако принципиальным в случае ангедонии ожидания является болезненное отсутствие удовольствия, которое препятствует планированию действия даже в том случае, когда уровень активности оказывается достаточным.

В свою очередь ангедония потребления связана с неспособностью непосредственно получать удовольствие от уже доступных источников положительного подкрепления — еды, денег, доставленной новой покупки, сексуальной активности и т. д.

Кроме того, в структуре ангедонии также выделяют несколько типов, связанных с тем, интерес к чему именно потерян у пациента в первую очередь: социальная, физическая и интеллектуально-эстетическая ангедония [17]. В первом случае речь идет о нарушенной способности получать удовольствие от общения с другими людьми, получения от них внимания, одобрения, восхищения. Во втором случае ведущим является отсутствие радости от непосредственных физических ощущений — вкуса, осязания, обоняния. Наконец, интеллектуально-эстетическая ангедония характеризуется утратой удовольствия от прослушивания музыки, занятий хобби, исчезновением чувства юмора.

Ключевая роль ангедонии в структуре депрессивного синдрома является общепризнанной. Данное положение, в частности, отражено в современных диагностических рекомендациях (МКБ-11, DSM-V), рассматривающих ее наряду с патологически сниженным настроением в качестве двух главных симптомов депрессии. Кроме того, ангедония играет ключевую роль и во многих скрининговых опросниках, направленных на диагностику депрессии.

При этом, несмотря на формальные отличия (в том числе диагностические), в современной литературе накапливаются данные в пользу того, что у апатии и ангедонии могут быть общие биологические механизмы. Речь идет как о нейровизуализационных, так и о нейрохимических аспектах.

Так, исследования с применением функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) позволили выявить несколько нейрональных контуров и групп структур головного мозга, снижение функции которых может быть связано с формированием как апатии, так и ангедонии. Наиболее отчетливо с развитием апатии и ангедонии ассоциированы следующие структуры [10, 13]:

- медиальная префронтальная кора (с наибольшим вкладом передней поясной коры) и орбитофронтальная кора;
- субкортикальные структуры (вентральный стриатум, медиальное дорсальное ядро таламуса, вентральная зона покрышки, прилежащее ядро, миндалевидное тело).

В терминах нейрональных контуров можно утверждать, что в наибольшей степени с развитием апатической и ангедонической симптоматики связана дисфункция комплекса передней поясной коры и вентрального стриатума [10].

В целом было показано, что формирование апатии и ангедонии может быть связано как с функциональным ослаблением функции описанных выше мозговых структур, так и с непосредственными морфологическими изменениями вследствие органического поражения головного мозга [8]. В частности, было убедительно показано, что выраженность симптомов апатии негативно коррелирует с объемом серого вещества вентромедиальной префронтальной коры, а также с активностью передней поясной и дорсолатеральной префронтальной коры в состоянии покоя [16].

Основываясь на данных о том, какие нейромедиаторы играют ключевую роль в передаче сигнала между обсуждаемыми выше структурами, а также на экспериментальных фармакологических исследованиях, можно сделать выводы о нейромедиаторной подоплеке развития апатии и ангедонии.

Важнейшим нейромедиатором, задействованным в формировании мотивированного поведения и чувства удовольствия, является дофамин [8, 15, 18]. Таким образом, в упрощенном виде можно описать апатию и ангедонию как состояние относительной гиподофаминергии в нейрональных контурах, ответственных за мотивированное поведение и положительное подкрепление. Кроме того, при апатии было показано функциональное снижение активности норадренергических нейронов [19]. В свою очередь, в формировании ангедонии задействована дисрегуляция эндогенных опиоидных пептидов [20].

Когнитивная дисфункция

Как уже упоминалось выше, при депрессиях когнитивная дисфункция образует с апатией и ангедонией единый кластер симптомов. Кроме того, современные исследования демонстрируют тесную связь между апато-ангедонической симптоматикой, с одной стороны, и уровнем когнитивного функционирования — с другой [21, 22]. Так, во второй из цитируемых работ было показано, что уровень апатии в значительной степени определял результативность пациентов в тестах на внимание, скорость обработки информации, беглость речи, зрительную и вербальную память, оперативную память и исполнительные функции.

В течение последних десятилетий накапливаются данные о том, что КН являются интегральной составляющей не только неврологических заболеваний (в первую очередь, нейродегенеративных), но и депрессий [23]. В частности, было доказано наличие у пациентов с депрессией не только КН, связанных с эмоциональным состоянием (идеи вины, некорректное пессимистическое восприятие окружающей действительности), но и независимой от эмоций когнитивной дисфункции.

При депрессиях установлена дисфункция в следующих доменах: исполнительные навыки, внимание, память, визуально-пространственная функция, вербальные навыки, скорость обработки информации. Следует подчеркнуть, что как отдельные симптомы депрессии, так и общее снижение уровня функционирования в некоторых случаях могут быть обусловлены конкретными когнитивными дисфункциями. К примеру, дефицит внимания отчасти влияет на регуляцию настроения, а также формирование и интенсивность руминаций (повторяющихся мыслей негативного характера). Дефицит в домене исполнительных функций приводит к снижению способности отбрасывать ненужную информацию, что ведет к повышенному удержанию негативных мыслей, ухудшению настроения и снижению других когнитивных функций [24]. Согласно последним исследованиям, именно дефицит исполнительных функций является основным барьером для функционального восстановления пациентов с депрессией [25].

Можно выделить две основные гипотезы, направленные на объяснение генеза КН у пациентов с депрессией. Исторический приоритет принадлежит гипотезе распределения ресурсов [23]. Согласно этой гипотезе, общее количество когнитивных ресурсов у человека ограничено, а при депрессии отмечается «перегрузка» контуров мозга, ответственных за обработку информации, многочисленными повторяющимися мыслями негативного характера.

Однако, при всей логичности представленной гипотезы, она плохо согласуется с более современными данными

о персистировании КН в период ремиссии депрессивного расстройства. В проспективных исследованиях было показано не только сохранение КН от одного эпизода депрессии к другому, но и их постепенное нарастание, позволяющее рассматривать рекуррентное депрессивное расстройство как прогрессирующее заболевание [26]. Более того, было показано, что когнитивная дисфункция может рассматриваться в качестве значимого предиктора субоптимального ответа на терапию (как при помощи антидепрессантов, так и посредством транскраниальной магнитной стимуляции и когнитивно-поведенческой терапии) [27].

Закономерным следствием полученных данных стало внесение КН в число диагностически значимых симптомов депрессивного эпизода в ведущих международных классификациях и руководствах по установлению диагноза (МКБ-11, DSM-V). В связи с этим оценка уровня когнитивного функционирования (на основании клинического интервью, подкрепленного при необходимости диагностическими шкалами) должна быть частью обследования любого пациента с патологией депрессивного круга.

В неврологической практике наиболее интересным примером когнитивной дисфункции как общего симптома представляется так называемая депрессивная псевдодеменция. Данное состояние характеризуется выраженным снижением когнитивных функций (преимущественно в сферах исполнительных функций, памяти и речи) во время депрессивного эпизода, требующим дифференциальной диагностики с истинными деменциями [28]. В классическом описании речь идет о пациентах зрелого возраста, которые обращаются за помощью с жалобами на отчетливые нарушения памяти, дезориентировку, неспособность справиться со своими профессиональными обязанностями и бытовыми делами. Терапия антидепрессантами обычно приводит к быстрому и полному регрессу имеющейся симптоматики [29].

Тем не менее обратимый характер депрессивной псевдодеменции не отменяет предполагаемого вклада в ее формирование неврологических механизмов. Проспективные исследования с корректным дизайном позволили доказать, что спустя несколько лет после манифестации депрессивной псевдодеменции риск развития истинной деменции существенно возрастает. В частности, J. Saez-Fonseca и соавт. [30] показали, что через 5–7 лет истинная деменция развивается у 71% пациентов с депрессивной псевдодеменцией, что значимо выше, чем 18% у сопоставимой по полу, возрасту и коморбидным состояниям группы контроля. Результаты исследования позволили квалифицировать депрессивную псевдодеменцию в качестве значимого предиктора развития истинной деменции, относительный риск — 3,292 (95% ДИ 1,985–7,775).

В связи с этим современные исследователи полагают, что при депрессивной псевдодеменции депрессивная симптоматика демаскирует уже имеющийся когнитивный дефицит, который пока что находится в компенсированном состоянии [31].

Подходы к лекарственной терапии КН, апатии и ангедонии у пациентов с депрессией и неврологической патологией

В современных клинических рекомендациях в качестве препаратов первого выбора для терапии депрессий рассматриваются антидепрессанты из группы селектив-

ных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), это связано с их высокой эффективностью и хорошим профилем безопасности/переносимости, что делает их более приемлемыми в неврологической практике по сравнению с трициклическими антидепрессантами [32–34]. Однако целый ряд соображений заставляет усомниться в том, что данный класс препаратов представляется оптимальным у неврологических пациентов с КН, апатией и ангедонией.

Во-первых, СИОЗС способны усиливать существующую апатическую симптоматику либо способствовать ее манифестации у пациента без исходной апатии. Данный побочный эффект традиционно описывается в научной литературе как серотонин-обусловленная апатия или безразличие [35, 36]. 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. [37], апатия формируется либо вследствие подавления выброса дофамина в лобных долях за счет ингибирующего действия серотонина, либо за счет прямого подавления дофаминергических нейронов в среднем мозге. С учетом подробно описанной выше роли дофамина в формировании мотивированного поведения патогенез серотонин-обусловленной апатии представляется очевидным.

Считается, что основным фактором риска данного состояния является длительный прием СИОЗС в высоких дозах [38]. Так, по данным M. Fava и соавт. [39], при приеме СИОЗС в дозах выше средней терапевтической в течение более чем года апатию отмечают треть пациентов. Однако накапливаются клинические данные в пользу того, что пациенты с сопутствующей неврологической патологией нейродегенеративного круга могут быть существенно более уязвимы для серотонин-обусловленной апатии, а ее развитие может быть более стремительным [40].

Современные подходы к коррекции серотонин-обусловленной апатии предполагают три основные стратегии: уменьшение дозы СИОЗС, комбинирование с другим препаратом (атипичным антипсихотиком, атомоксетином, миртазапином и т. д.) или замена на антидепрессант с альтернативным механизмом действия [38]. У пациентов с апатией, предшествовавшей началу терапии, наиболее предпочтительной является последняя стратегия [40].

Во-вторых, существуют экспериментальные доказательства того, что СИОЗС могут усиливать симптомы ангедонии. Так, C. McCabe и соавт. [41] при помощи фМРТ показали, что семидневный прием СИОЗС приводит к меньшей активации головного мозга в ответ как на отрицательные, так и на положительно заряженные стимулы, что на клиническом уровне можно соотнести с незначительным усилением ангедонии. У большинства пациентов данный эффект оказывается малозаметным на фоне общего улучшения самочувствия и редукции депрессивного аффекта, однако он может быть критическим у пациентов с преобладанием ангедонии.

Наконец, в научной литературе существуют данные о незначительном, но негативном влиянии СИОЗС на когнитивные функции [42]. Данный эффект безусловно существенно меньше, чем у более старых антидепрессантов, на-

пример трициклических, однако заслуживает детального учета при лечении пациентов с уже существующими КН. Также, основываясь на представленных выше данных G. Montoya-Murillo и соавт. [22], можно предположить, что усиление апатии на фоне приема СИОЗС может быть одной из причин ухудшения когнитивных функций, доказанного в настоящем метаанализе.

В соответствии с приведенными выше аргументами пациенты с преобладанием в клинической картине КН, апатии и ангедонии нуждаются в эффективных и безопасных альтернативах СИОЗС. Наиболее перспективным в этом отношении препаратом представляется новый антидепрессант вортиоксетин. Данный препарат имеет мультимодальный механизм действия, объединяющий ингибирование обратного захвата серотонина, агонизм к 5-HT_{1A}-рецептору, парциальный агонизм к 5-HT_{1B}-рецептору, а также антагонизм к 5-HT_{1D}-, 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторам [43]. Подобный фармакодинамический профиль, с одной стороны, позволяет сохранить антидепрессивную и противотревожную активность, свойственную СИОЗС, а с другой — способствует появлению у препарата прокогнитивных и активизирующих эффектов.

Особый интерес в контексте настоящего обзора вызывает связывание вортиоксетина с 5-HT_{1B}-, 5-HT₃- и 5-HT₇-рецепторами. Так, у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями была показана ассоциация между когнитивными функциями, настроением и активностью 5-HT_{1B}-рецепторов [44]. Серотониновые рецепторы третьего и седьмого подтипа в свою очередь при связывании с серотонином оказывают тормозное действие и тем самым способствуют ухудшению когнитивных функций и усилению апатии, что можно рассматривать в качестве одного из механизмов побочных эффектов СИОЗС [45, 46]. Вортиоксетин за счет мощного антагонизма к этим рецепторам не только предотвращает негативные эффекты, свойственные СИОЗС, но и реализует выраженное прокогнитивное и активизирующее действие.

Потенциальное противоапатическое действие вортиоксетина, очевидное при изучении его рецепторного профиля, в полной мере подтверждается в клинических испытаниях. A. Fagiolini и соавт. [47] оценивали эффективность перевода на вортиоксетин пациентов с выраженной апатией, не ответивших на один курс терапии СИОЗС или ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина

(ИОЗСН). Спустя 8 нед терапии 50% пациентов сообщили о полном исчезновении жалоб на апатию, бессилие и эмоциональную опустошенность.

Ангедония также относится к числу симптомов, в отношении которых вортиоксетин обладает выраженным селективным действием. Так, в метаанализе 2021 г. R. McIntyre и соавт. [48] проанализировали 11 рандомизированных клинических исследований, в которых вортиоксетин сравнивался с плацебо у пациентов с депрессией, не ответивших на курс СИОЗС/ИОЗСН. Было доказано выраженное воздействие вортиоксетина на ангедонию, а также улучшение уровня функционирования, причем, согласно результатам множественного регрессионного анализа, редукция ангедонии выступала в качестве медиатора улучшения уровня функционирования пациентов. Таким образом, в парадигме доказательной медицины вортиоксетин можно рассматривать в качестве препарата выбора для терапии депрессий с преобладанием ангедонии.

Наконец, наличие у вортиоксетина положительного влияния на когнитивные функции было показано в рандомизированных клинических исследованиях. Метаанализ В. Ваупе и соавт. [49], основанный на 12 рандомизированных клинических исследованиях, показал, что вортиоксетин является единственным антидепрессантом, демонстрирующим положительный эффект в тесте символьно-цифрового кодирования. Заслуживает упоминания также тот факт, что вортиоксетин в данном метаанализе превзошел не только плацебо и СИОЗС, но также и ИОЗСН дулоксетин, профиль действия которого позволяет предположить у него положительное влияние на когнитивные функции.

Заключение

Апатия, ангедония и КН представляют собой общие симптомы депрессии и неврологической патологии, выступая в качестве отдельного симптомокомплекса. Пациенты, у которых преобладают описанные выше симптомы, требуют особого внимания клиницистов с учетом субоптимального ответа на стандартные терапевтические тактики. Мультимодальный антидепрессант вортиоксетин является перспективным препаратом для терапии КН, апатии и ангедонии в рамках депрессии у неврологических пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Головачева ВА, Парфенов ВА. Депрессия в неврологической практике: распространенность, диагностика, стандарты лечения и новые возможности фармакотерапии. *Медицинский Совет*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 [Golovacheva VA, Parfyonov VA. Depression in neurological practice: prevalence, diagnosis, treatment standards and new options for pharmacotherapy. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2015;(5):55-61. doi: 10.21518/2079-701X-2015-5-55-61 (In Russ.)].
2. Романов ДВ, Волель БА, Петелин ДС. Подходы к терапии депрессии в неврологии (перспективы применения агомелатина). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2018;10(4):101-110. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 [Romanov DV, Volel BA, Petelin DS. Approaches to therapy for depressions in neurology: prospects for the use of agomelatine. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2018;10(4):101-110. doi: 10.14412/2074-2711-2018-4-101-110 (In Russ.)].
3. Романов ДВ, Петелин ДС, Волель БА. Депрессии в неврологической практике. *Медицинский Совет*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 [Romanov DV, Petelin DS, Volel BA. Depression in neurological practice. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):38-45. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-38-45 (In Russ.)].
4. Rickards H. Depression in neurological disorders: Parkinson's disease, multiple sclerosis, and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar;76 Suppl 1:i48-52. doi: 10.1136/jnnp.2004.060426
5. Vrieze E, Demyttenaere K, Bruffaerts R, et al. Dimensions in major depressive disorder and their relevance for treatment outcome. *J Affect Disord*. 2014 Feb;155:35-41. doi: 10.1016/j.jad.2013.10.020

6. Vares EA, Salum GA, Spanemberg L, et al. Depression Dimensions: Integrating Clinical Signs and Symptoms from the Perspectives of Clinicians and Patients. *PLoS One*. 2015 Aug 27;10(8):e0136037. doi: 10.1371/journal.pone.0136037
7. Сорокин СА. Эндогенные апатические депрессии (вопросы психопатологии, клиники и терапии): Дис. ... канд. мед. наук. Москва; 2015. 196 p. [Sorokin SA. *Endogennyye apaticheskiye depressii (voprosy psikhopatologii, kliniki i terapii): Dis. ... kand. med. nauk* [Endogenous apathetic depressions (issues of psychopathology, clinic and therapy): Dis. ... cand. med. sci]. Moscow; 2015. 196 p. (In Russ.)].
8. Lancot KL, Agüera-Ortiz L, Brodaty H, et al. Apathy associated with neurocognitive disorders: Recent progress and future directions. *Alzheimers Dement*. 2017 Jan;13(1):84-100. doi: 10.1016/j.jalz.2016.05.008
9. Husain M, Roiser JP. Neuroscience of apathy and anhedonia: a transdiagnostic approach. *Nat Rev Neurosci*. 2018 Aug;19(8):470-84. doi: 10.1038/s41583-018-0029-9
10. Fahed M, Steffens DC. Apathy: Neurobiology, Assessment and Treatment. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2021 May 31;19(2):181-9. doi: 10.9758/cpn.2021.19.2.181
11. Yuen GS, Bhutani S, Lucas BJ, et al. Apathy in late-life depression: common, persistent, and disabling. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 May;23(5):488-94. doi: 10.1016/j.jagp.2014.06.005
12. Lenze EJ, Skidmore ER, Dew MA, et al. Does depression, apathy or cognitive impairment reduce the benefit of inpatient rehabilitation facilities for elderly hip fracture patients? *Gen Hosp Psychiatry*. 2007 Mar-Apr;29(2):141-6. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2007.01.001
13. Le Heron C, Holroyd CB, Salamone J, Husain M. Brain mechanisms underlying apathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2019 Mar;90(3):302-12. doi: 10.1136/jnnp-2018-318265
14. Cooper JA, Arulpragasam AR, Treadway MT. Anhedonia in depression: biological mechanisms and computational models. *Curr Opin Behav Sci*. 2018 Aug;22:128-35. doi: 10.1016/j.cobeha.2018.01.024
15. Treadway MT, Zald DH. Reconsidering anhedonia in depression: lessons from translational neuroscience. *Neurosci Biobehav Rev*. 2011 Jan;35(3):537-55. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.06.006. Epub 2010 Jul 11.
16. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci*. 2012 Jan;35(1):68-77. doi: 10.1016/j.tins.2011.11.005
17. Касимова ЛН, Святогор МВ. Ангедония в структуре аффективных расстройств: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(11):116-22. doi: 10.17116/jnevro2019119111116
- [Kasimova LN, Syatogor MV. Angedonia in the structure of affective disorders: therapeutic opportunities. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;119(11):116-22. doi: 10.17116/jnevro2019119111116 (In Russ.)].
18. Chong TT, Husain M. The role of dopamine in the pathophysiology and treatment of apathy. *Prog Brain Res*. 2016;229:389-426. doi: 10.1016/bs.pbr.2016.05.007. Epub 2016 Jul 29.
19. Hezemans FH, Wolpe N, O'Callaghan C, et al. Noradrenergic deficits contribute to apathy in Parkinson's disease through the precision of expected outcomes. *PLoS Comput Biol*. 2022 May 9;18(5):e1010079. doi: 10.1371/journal.pcbi.1010079
20. Pecina M, Karp JF, Mathew S, et al. Endogenous opioid system dysregulation in depression: implications for new therapeutic approaches. *Mol Psychiatry*. 2019 Apr;24(4):576-87. doi: 10.1038/s41380-018-0117-2
21. McIntyre RS, Woldeyohannes HO, Soczynska JK, et al. Anhedonia and cognitive function in adults with MDD: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *CNS Spectr*. 2016 Oct;21(5):362-6. doi: 10.1017/S1092852915000747
22. Montoya-Murillo G, Ibarretxe-Bilbao N, Pena J, Ojeda N. The impact of apathy on cognitive performance in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2019 May;34(5):657-65. doi: 10.1002/gps.5062
23. Ахалкин РВ, Маслова МА. Когнитивные нарушения при непсихотических депрессивных расстройствах. *Российский психиатрический журнал*. 2015;(1):43-50. [Akhapkin RV, Maslova MA. Cognitive impairments in non-psychotic depressive disorders. *Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal = Russian Journal of Psychiatry*. 2015;(1):43-50 (In Russ.)].
24. Knight MJ, Mills NT, Baune BT. Contemporary methods of improving cognitive dysfunction in clinical depression. *Expert Rev Neurother*. 2019 May;19(5):431-43. doi: 10.1080/14737175.2019.1610395. Epub 2019 Apr 25.
25. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018 Jan;31(1):26-31. doi: 10.1097/YCO.0000000000000378
26. Lam RW, Kennedy SH, McIntyre RS, Khullar A. Cognitive dysfunction in major depressive disorder: effects on psychosocial functioning and implications for treatment. *Can J Psychiatry*. 2014 Dec;59(12):649-54. doi: 10.1177/070674371405901206
27. Park C, Pan Z, Brietzke E, et al. Predicting antidepressant response using early changes in cognition: A systematic review. *Behav Brain Res*. 2018 Nov 1;353:154-60. doi: 10.1016/j.bbr.2018.07.011
28. Jones RD, Tranel D, Benton A, Paulsen J. Differentiating dementia from "pseudodementia" early in the clinical course: utility of neuropsychological tests. *Neuropsychology*. 1992;6(1):13-21. doi: 10.1037/0894-4105.6.1.13
29. Berrios GE. "Depressive pseudodementia" or "Melancholic dementia": a 19th century view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1985 May;48(5):393-400. doi: 10.1136/jnnp.48.5.393
30. Saez-Fonseca JA, Lee L, Walker Z. Long-term outcome of depressive pseudodementia in the elderly. *J Affect Disord*. 2007 Aug;101(1-3):123-9. doi: 10.1016/j.jad.2006.11.004
31. Sekhon S, Marwaha R. Depressive Cognitive Disorders. [Updated 2022 Jul 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559256/>
32. Kendrick T, Peveler R. Guidelines for the management of depression: NICE work? *Br J Psychiatry*. 2010 Nov;197(5):345-7. doi: 10.1192/bjp.bp.109.074575
33. Bauer M, Pfennig A, Severus E, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013 Jul;14(5):334-85. doi: 10.3109/15622975.2013.804195. Epub 2013 Jul 3.
34. Российское общество психиатров. Клинические рекомендации. Рекуррентное депрессивное расстройство, диагностика и лечение. Москва; 2014. [Rossiyskoye obshchestvo psikiatrov. *Klinicheskiye rekomendatsii. Rekurrentnoye depressivnoye rasstroystvo, diagnostika i lecheniye* [Russian Society of Psychiatrists. Clinical guidelines. Recurrent depressive disorder, diagnosis and treatment]. Moscow; 2014 (In Russ.)].
35. Price J, Cole V, Goodwin GM. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009 Sep;195(3):211-7. doi: 10.1192/bjp.bp.108.051110
36. Padala PR, Padala KP, Majagi AS, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14;99(33):e21497. doi: 10.1097/MD.00000000000021497
37. 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
38. Петрова НН, Маркин АВ. Синдром апатии у депрессивных пациентов, получавших лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2020;120(1):111-7. doi: 10.17116/jnevro2020120011111 [Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patients previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(1):111-7. doi: 10.17116/jnevro2020120011111 (In Russ.)].

39. Fava M, Graves LM, Benazzi F, et al. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006 Nov;67(11):1754-9. doi: 10.4088/jcp.v67n1113
40. Петелин ДС, Гамирова АН, Воскресенская ОН, Волель БА. СИОЗС-ассоциированная апатия при болезни Альцгеймера: серия клинических наблюдений. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022;14(4):51-3. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53 [Petelin DS, Gamirova AN, Voskresenskaya ON, Volel BA. SSRI-associated apathy in Alzheimer's disease: a case series. *Neurologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2022;14(4):51-3. doi: 10.14412/2074-2711-2022-4-51-53 (In Russ.)].
41. McCabe C, Mishor Z, Cowen PJ, Harmer CJ. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry*. 2010 Mar 1;67(5):439-45. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.11.001
42. Hindmarch I. Cognitive toxicity of pharmacotherapeutic agents used in social anxiety disorder. *Int J Clin Pract*. 2009 Jul;63(7):1085-94. doi: 10.1111/j.1742-1241.2009.02085.x
43. Sowa-Kucma M, Panczyszyn-Trzewik P, Misztak P, et al. Vortioxetine: A review of the pharmacology and clinical profile of the novel antidepressant. *Pharmacol Rep*. 2017 Aug;69(4):595-601. doi: 10.1016/j.pharep.2017.01.030
44. Varrone A, Svenningsson P, Marklund P, et al. 5-HT1B receptor imaging and cognition: a positron emission tomography study in control subjects and Parkinson's disease patients. *Synapse*. 2015 Jul;69(7):365-74. doi: 10.1002/syn.21823
45. Arnsten AF, Lin CH, Van Dyck CH, Stanhope KJ. The effects of 5-HT3 receptor antagonists on cognitive performance in aged monkeys. *Neurobiol Aging*. 1997 Jan-Feb;18(1):21-8. doi: 10.1016/s0197-4580(96)00162-5
46. Meneses A. 5-HT7 receptor stimulation and blockade: a therapeutic paradox about memory formation and amnesia. *Front Behav Neurosci*. 2014 Jun 12;8:207. doi: 10.3389/fnbeh.2014.00207
47. Fagiolini A, Florea I, Loft H, Christensen MC. Effectiveness of Vortioxetine on Emotional Blunting in Patients with Major Depressive Disorder with inadequate response to SSRI/SNRI treatment. *J Affect Disord*. 2021 Mar 15;283:472-9. doi: 10.1016/j.jad.2020.11.106
48. McIntyre RS, Loft H, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021 Feb 22;17:575-85. doi: 10.2147/NDT.S296451
49. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018 Feb 1;21(2):97-107. doi: 10.1093/ijnp/pyx070

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

16.08.2022/03.10.2022/05.10.2022

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Лундбек». Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. 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.

This article has been supported by Lundbeck RUS LLC. 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>

Байрамова С.П. <https://orcid.org/0000-0002-8099-2091>

Сорокина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0001-8863-8241>

Нийноя И.Н.В. <https://orcid.org/0000-0003-3088-4321>

Локшина А.Б. <https://orcid.org/0000-0001-9467-6244>

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