

Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии

Медведев В.Э.^{1,3}, Кардашян Р.А.^{1,4}, Фролова В.И.¹, Бурно А.М.¹, Некрасова С.В.¹, Салынцеv И.В.¹

¹Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» Минобрнауки России, Москва; ²ФГБУ «Клиническая больница №1» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва;

³ООО «Международный институт психосоматического здоровья», Москва; ⁴ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница №1 им. Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения г. Москвы», Москва

¹Россия, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6; ²Россия, 107150, Москва, ул. Старовольнская, 10;

³Россия, 107031, Москва, Неглинная ул., 14, стр. 1а; ⁴Россия, 117152, Москва, Ставропольская ул., 27

При приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) у 5–20% пациентов возникает синдром СИОЗС-индуцированной апатии.

Цель исследования – изучение возможности и преимуществ перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение селективным ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина.

Пациенты и методы. В исследование включено 105 пациентов с депрессией без психотической симптоматики, у которых на фоне монотерапии (длительностью не менее 6 мес) антидепрессантами из группы СИОЗС отмечалось развитие симптомов СИОЗС-индуцированной апатии. Пациенты были рандомизированы в группы. Пациентов 1-й группы (n=35) переводили на милнаципран (Иксел, 50–100 мг/сут) с одномоментной заменой антидепрессанта. Во 2-й группе (n=35) милнаципран назначали с постепенной (2 нед) отменой предыдущего СИОЗС. Пациентов 3-й группы (n=35) одномоментно переводили на комбинированную терапию милнаципраном (50–100 мг/сут) и сульпиридом (Эглонил, 50 мг/сут). Последний назначали для тестирования гипотезы о преимуществах комбинированной коррекции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. Длительность исследования составляла 3 мес. Динамику состояния пациентов оценивали во время визитов до смены терапии и на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях. Эффективность антидепрессивной терапии изучали по шкале депрессии Гамильтона (HDRS-21), шкале общего клинического впечатления (CGI); динамику выраженности астенических проявлений – по субъективной шкале оценки астении (MFI-20). Для верификации побочных эффектов использовали шкалу побочных эффектов UKU.

Результаты и обсуждение. К 4-й неделе лечения подтвержден значимый ($p < 0,05$) выраженный тимолептический эффект различных схем терапии (одномоментная и постепенная замена на монотерапию милнаципраном, а также комбинация милнаципрана с сульпиридом).

Редукция СИОЗС-индуцированного апатического синдрома при переходе на лечение милнаципраном или милнаципраном с сульпиридом зарегистрирована у 71,4–80% больных. При разных схемах замены терапии обнаружена различная динамика редукции гетерогенной астеноапатической симптоматики. Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и его комбинации с сульпиридом.

Заключение. Антидепрессант милнаципран (до 100 мг/сут) характеризуется высокой эффективностью и хорошей переносимостью при СИОЗС-индуцированном апатическом синдроме, а также выраженным тимолептическим эффектом, в том числе при комбинации с антипсихотиком сульпиридом (50 мг/сут).

Ключевые слова: СИОЗС-индуцированная апатия; лечение; милнаципран; сульпирид.

Контакты: Владимир Эрнстович Медведев; melkocard@mail.ru

Для ссылки: Медведев ВЭ, Кардашян РА, Фролова ВИ и др. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(2):48–56.

DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56

Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome Medvedev V.E.^{1,3}, Kardashyan R.A.^{1,4}, Frolova V.I.¹, Burno A.M.¹, Nekrasova S.V.¹, Salyntsev I.V.¹

¹Department of Psychiatry, Psychotherapy, and Psychosomatic Pathology, Faculty of Continuing Medical Education, Medical Institute, Peoples' Friendship University of Russia, Ministry of Education and Science of Russia, Moscow; ²Clinical Hospital One, Moscow, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow; ³International Institute of Psychosomatic Health,

⁴N.A. Alekseev Psychiatric Clinical Hospital One, Moscow Healthcare Department, Moscow

¹6, Miklukho-Maklai St., Moscow 117198, Russia; ²10, Starovolynskaya St., Moscow 107150, Russia; ³14, Neglinnaya St., Build. 1a, Moscow 107031, Russia; ⁴27, Stavropolskaya St., Moscow 117152, Russia

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI)-induced apathy syndrome occurs in 5–20% of patients taking these drugs.

Objective: to investigate the possibility and advantages of switching patients with SSRI-induced apathy to treatment with a SSRI and norepinephrine reuptake inhibitor.

Patients and methods. The investigation enrolled 105 depressive patients without psychotic symptoms, who were observed to develop symptoms of SSRI-induced apathy during SSRI antidepressant monotherapy for at least 6 months. The patients were randomized to groups: 1) 35 patients were switched to milnacipran (Ixel 50–100 mg/day) with simultaneous antidepressant replacement; 2) 35 patients were prescribed milnacipran with a 2-week gradual discontinuation of the previous SSRI; 3) 35 patients were switched to combined therapy with milnacipran 50–100 mg/day and sulphiride (Eglonyl 50 mg/day). The latter was prescribed to test the hypothesis for the benefits of combined correction of SSRI-induced apathy syndrome. The duration of the investigation was 3 months. Changes in the condition of the patients were assessed during their visits before and 1, 2, 4, 8, and 12 weeks after changing therapy. The efficiency of antidepressant therapy was studied using the 21-item Hamilton Depression Rating Scale (HDRS-21) and the Clinical Global Impression (CGI) rating scale; the changes in the severity of asthenic manifestations were examined according to a subjective asthenia assessment (Multidimensional Fatigue Inventory (MFI-20)). The UKU side effect rating scale was used to verify side effects.

Results and discussion. A significant ($p < 0.05$) pronounced thymoleptic effect of various treatment regimens (simultaneous and gradual replacement with monnacipran monotherapy, as well as a milnacipran-sulpiride combination) was confirmed at week 4 of treatment.

There was a reduction in SSRI-induced apathy syndrome when switching to treatment with milnacipran or milnacipran-sulpiride in 71.4–80% of patients. Different therapy replacement regimens showed varying changes in the reduction of heterogeneous asthenopathic symptoms.

A favorable safety profile was established for both monotherapy with milnacipran and its combination with sulphiride.

Conclusion. The antidepressant milnacipran (up to 100 mg/day) exhibits a high efficacy and a good tolerance in case of SSRI-induced apathy syndrome, as well as by a pronounced thymoleptic effect, including when combined with the antipsychotic sulphiride (50 mg/day).

Keywords: SSRI-induced apathy; treatment; milnacipran; sulphiride.

Contact: Vladimir Ernstovich Medvedev; melkorcard@mail.ru

For reference: Medvedev VE, Kardashyan RA, Frolova VI, et al. Investigation of the efficiency of various antidepressant replacement regimens in the development of SSRI-induced apathy syndrome. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics.* 2020;12(2):48–56. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-2-48-56

В последние годы в зарубежной литературе появляются данные о развитии эмоциональных нарушений (синдрома апатии, синдрома индуцированного безразличия, СИОЗС-индуцированной апатии и др. [1–11]) при длительном применении антидепрессантов, одним из основных или основным механизмом действия которых является ингибирование обратного захвата серотонина [12–14]. В частности, приводятся данные о возможном развитии подобных эмоциональных нарушений на фоне приема пароксетина, флувоксамина, флуоксетина [1, 9, 15–18].

У 5–20% пациентов, принимающих селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), возникает синдром СИОЗС-индуцированной апатии [1–14]. При синдроме СИОЗС-индуцированной апатии наблюдается редукция интенсивности эмоциональных реакций, как позитивных (радость, энтузиазм, влечение, любовь, счастье), так и негативных (печаль, страдание, гнев, раздражительность, тревога, страх, вина, стыд), а также эмоций, связанных с хобби, музыкой, природой, чувством красоты, вдохновением, воображением, творчеством [1–7]. Кроме того, для данного синдрома характерны апатия (20–33%), снижение мотивации (40%), творческих способностей (24%), способности плакать (20%), интереса к сексу и чувства сексуального удовольствия, потеря целеустремленности, амбициозности (16%), дефицит эмпатии (14%) и эмоциональное отчуждение с самоизоляцией, равнодушием к другим людям и последствиям своих поступков, мнению окружающих, ухудшение концентрации внимания (17%) и памяти (13%) [8–14].

Обязательным условием формирования синдрома считается снижение уровня (исходное или реципрокное) нейромедиаторов — дофамина и норадреналина [14, 16, 19].

В связи с развитием СИОЗС-индуцированной апатии в реальной клинической практике у части больных возникает необходимость в замене СИОЗС препаратами с иным ме-

ханизмом действия, при этом не лишенными полностью влияния на обмен серотонина в нервной системе.

Целью исследования являлось изучение возможности и преимуществ перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН).

Пациенты и методы. Критерии включения. Для исследования отбирали пациентов, страдающих депрессией без психотической симптоматики, находящихся на монотерапии антидепрессантами из группы СИОЗС не менее 6 мес и отмечающих на фоне терапии развитие и нарастание симптомов СИОЗС-индуцированной апатии.

В исследование *не включали* пациентов с повреждениями любого генеза в лобной доле; заболеваниями щитовидной железы и другими эндокринопатиями; деменцией (F0); шизофренией и расстройствами шизофренического спектра (F2); депрессивным эпизодом с психотическими симптомами (F31.5); смешанным аффективным состоянием (F31.6); расстройствами влечений (F50–F59); пациентов, употребляющих наркотические препараты (F1), а также имевших суицидальные намерения, суицидальное поведение или суицидальные попытки в анамнезе; беременных и кормящих женщин.

В качестве препарата замены был выбран милнаципран (Иксел). Милнаципран — СИОЗСН с наибольшим норадренергическим эффектом (в дозе до 100 мг/сут) в своей группе антидепрессантов и дозозависимым серотонинергическим и дофаминергическим действием.

В ряде клинических исследований получены данные о превосходстве милнаципрана над СИОЗС (пароксетин) по влиянию на восстановление скорости мышления и речи, концентрации внимания, моторной активности по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression scale, HADS) [20–24]), взаимодействию в социуме по шкале самооценки социальной адаптации (Social

Таблица 1. Социально-демографические характеристики пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Средний возраст, годы	37,9±3,7	39,8±2,1	38,3±1,1	38,1±1,4
Мужчины, %	28,6	22,9	34,3	28,6
Женщины, %	71,4	77,1	65,7	71,4
Социальный статус, %:				
работают/учатся	82,8	80,0	86,7	82,9
временно не работают	14,3	20,0	11,4	15,2
пенсионеры	2,9	0	2,9	1,9
Семейный статус, %:				
проживают в семье	74,3	85,7	80,0	80,0
одиноки/разведены	17,1	5,7	14,3	12,4
вдовы/вдовцы	8,6	8,6	5,7	7,6

Таблица 2. Клинико-динамические характеристики депрессии у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Тяжесть депрессии по МКБ-10, %:				
легкая	14,3	17,1	8,6	13,3
средняя	80,0	80,0	88,5	82,9
тяжелая	5,7	2,9	2,9	3,8
Средняя длительность лечения депрессии СИОЗС на момент обращения, мес*	7,1±1,7	7,4±0,9	7,3±4,2	7,3±2,1
Предшествующая антидепрессивная терапия, %*:				
пароксетин 20 мг/сут	31,4	14	28,6	33,3
сертралин 100 мг/сут	22,9	11,4	11,4	15,2
циталопрам 20 мг/сут	8,6	5,7	14,4	9,5
флуоксетин 20 мг/сут	20,0	31,4	11,4	21,0
флувоксамин 100 мг/сут	5,7	5,7	17,1	9,5
эсциталопрам 20 мг/сут	11,4	5,7	17,1	11,5
Доминирующая СИОЗС-индуцированная симптоматика, %:				
апатия	32	31	32	90,5
снижение интенсивности эмоциональных реакций	22	25	24	67,6
дефицит эмпатии	19	27	21	63,8
снижение мотивации	15	17	20	49,5
потеря целеустремленности	14	15	11	38,1
ухудшение концентрации внимания и памяти	15	10	12	35,2
снижение либидо	14	10	13	35,2

*По данным анамнеза и медицинской документации.

Adaptation Self-Evaluation Scale, SASS) [19], нормализации сексуальной функции по сравнению с флуоксетином, пароксетином, сертралином [25–30], что косвенно указывает на потенциально возможный коррекционный эффект милнаципра на при развитии СИОЗС-индуцированной апатии.

Пациенты были случайным образом рандомизированы в три группы.

Во всех группах перевод на милнаципран из-за отсутствия клинически значимого метаболизма в системе цитохрома P-450 проводился без отмывочного периода.

В исследовании участвовали 105 пациентов. Пациентов 1-й группы (n=35) переводили на милнаципран (Иксел, 50–100 мг/сут) с одномоментной заменой антидепрессанта. Во 2-й группе (n=35) милнаципран назначали с постепенной (2 нед) отменой предшествующего СИОЗС. Пациентов 3-й группы (n=35) одномоментно переводили на комбинированную терапию милнаципраном (50–100мг/сут) и суль-

пиридом (Эглонил, 50 мг/сут) — антипсихотиком с доказанными антидепрессоподобными, антиастеническими и активирующими (в малых дозах) свойствами [31–35]. Последний назначали для тестирования гипотезы о преимуществах комбинированной коррекции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии.

Длительность исследования составляла 3 мес. Клиническая и психометрическая оценка динамики состояния пациентов проводилась во время визитов до смены терапии (Н0) и на 1-й, 2-й, 4-й, 8-й и 12-й неделях (Н1, Н2, Н4, Н8, Н12).

Эффективность антидепрессивной терапии изучали по шкале для оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-21), а также по шкале общего клинического впечатления (Clinical global impression scale, CGI). Динамику выраженности астенических проявлений определяли с помощью субъективной шкалы оценки

Таблица 3. Доза милнаципрана у пациентов трех групп

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего (n=105)
Милнаципран, %:				
50 мг/сут	8,5	5,7	22,9	12
75 мг/сут	28,6	28,6	25,7	29
100 мг/сут	62,9	65,7	51,4	64

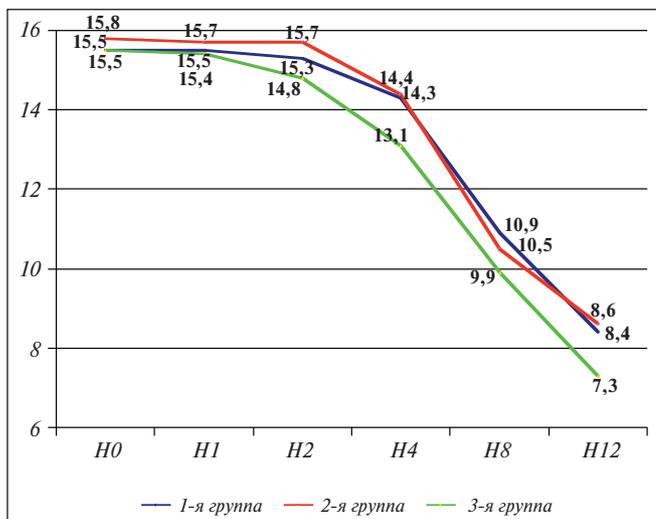


Рис. 1. Динамика среднего балла по шкале HDRS-21 у пациентов трех групп ($p < 0,05$)

астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20), позволяющей выявить не только общую астению (вопросы № 1, 5, 12, 16), но и уровень активности (вопросы № 3, 6, 10, 17), мотивации (вопросы № 4, 9, 15, 18), физической (вопросы № 2, 8, 14, 20) и психической (вопросы № 7, 11, 13, 19) утомляемости. Респондерами служили больные более чем с 50% снижением первоначальной суммы баллов по MFI-20.

При оценке переносимости и безопасности схем перевода и используемых препаратов учитывали следующие показатели: 1) нежелательные явления (НЯ), выявленные в результате спонтанных жалоб пациентов и целенаправленных вопросов при обследовании во время каждого из визитов; 2) изменения в стартовых лабораторных и инструментальных показателях соматического статуса на фоне терапии.

Методы обследования соответствовали стандартам ведения больных в медицинских учреждениях, на базе которых проводилось исследование, и включали оценку на момент H0 и H12 динамики массы тела, артериального давления (АД) в состоянии покоя, частоты сердечных сокращений (ЧСС), показателей электрокардиографии (ЭКГ), лабораторных данных (биохимический и общий анализы крови, мочи, уровень пролактина в крови). Для верификации побочных эффектов использовали шкалу побочных эффектов UKU (UKU Side-Effect Rating Scale).

Полученный материал обрабатывали с помощью программы Statistica 13.0 (StatSoft, США). Для оценки значимости межгрупповых различий применяли U-критерий Манна–Уитни (количественные переменные) и точный двусторонний критерий Фишера (качественные переменные). Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Все пациенты завершили исследование. Сравнение социально-демографических характеристик

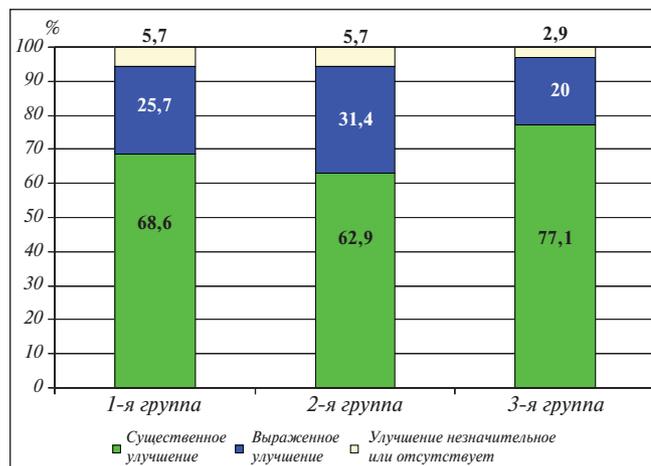


Рис. 2. Доля пациентов трех групп с разной степенью выраженности улучшения по шкале CGI-I к моменту завершения исследования ($p < 0,05$)

представлено в табл. 1. Отсутствие значимых различий по всем показателям сравнения в группах позволяет рассчитывать на валидность полученных данных.

Клинико-динамические показатели депрессии у пациентов приведены в табл. 2.

Частота назначения различных доз милнаципрана в группах представлена в табл. 3. Большинство пациентов на момент завершения исследования принимали милнаципран в дозе 100 мг/сут.

Эффективность антидепрессивной терапии. По шкале HDRS-21 отмечена различная динамика улучшения состояния у пациентов трех групп (рис. 1). Так, в 3-й группе уже со 2-й недели лечения наблюдались значимые различия ($p < 0,05$) в показателях эффективности монотерапии милнаципраном и комбинированной терапии милнаципраном и сульпиридом в пользу последней. На всем протяжении исследования не выявлено значимых различий в динамике антидепрессивной эффективности между группами пациентов с одномоментной (1-я группа) или постепенной (2-я группа) заменой предшествующей терапии СИОЗС на милнаципран.

В 3-й группе, в отличие от 1-й и 2-й групп, достоверно большая эффективность достигалась на фоне меньших доз милнаципрана (48,6% больных получали менее 100 мг/сут, см. табл. 3). Аналогично значимо ($p < 0,05$) большая эффективность комбинированной терапии установлена в 3-й группе по шкале CGI-I: к моменту завершения исследования существенное улучшение отмечено у 77,1% пациентов и выраженное улучшение – у 20% против 68,6 и 62,9% и 25,7 и 31,4% в 1-й и 2-й группах соответственно (рис. 2).

По шкале CGI-S на момент завершающей оценки исходный средний показатель, составлявший 4,1 балла, сни-

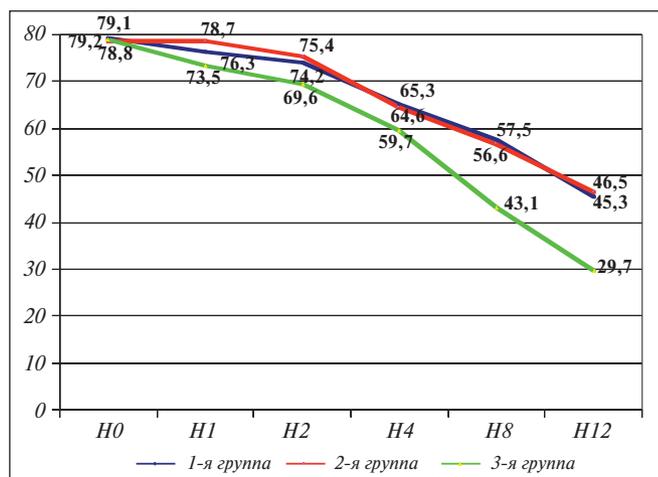


Рис. 3. Динамика общего среднего балла по шкале MFI-20 у пациентов трех групп (p=0,001)

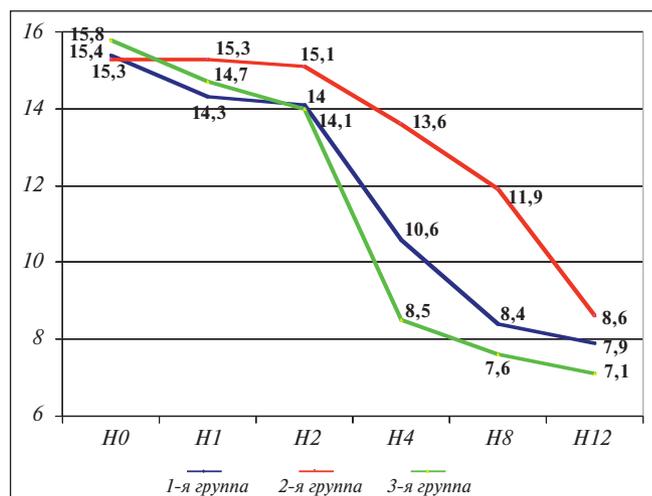


Рис. 4. Динамика среднего балла по показателю «общая астения» шкалы MFI-20 (p<0,05) у пациентов трех групп

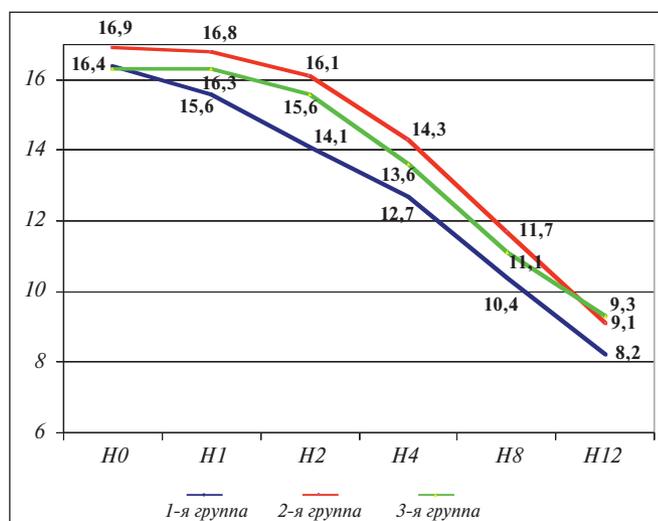


Рис. 5. Динамика среднего балла по показателю «пониженная активность» шкалы MFI-20 (p<0,05)

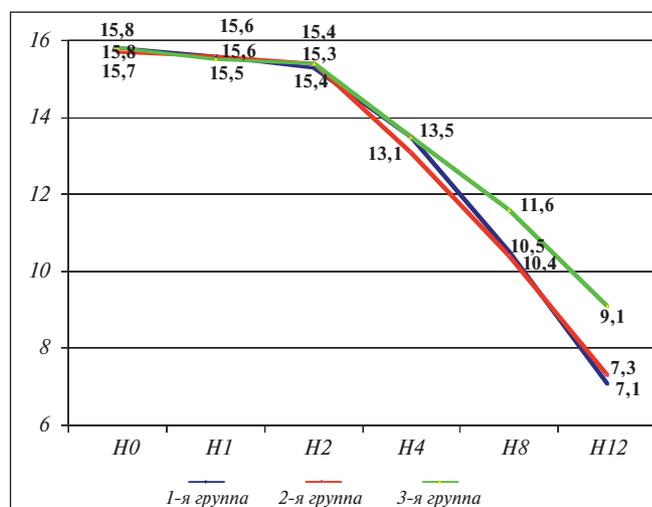


Рис. 6. Динамика среднего балла по показателю «снижение мотивации» шкалы MFI-20 (p<0,05) у пациентов трех групп

зился до ≤ 2 баллов у 71,4; 68,6 и 74,3% пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп соответственно.

Коррекция СИОЗС-индуцированной апатии. Исходный общий средний показатель по шкале MFI-20 у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп составил соответственно 79,2; 78,8 и 79,1 балла. Количество респондеров по принятым в исследовании критериям к концу наблюдения достигло в этих группах 71,4; 74,3 и 80,0% соответственно (p<0,05).

Статистически значимое снижение суммы баллов по шкале MFI-20 отмечалось у пациентов 1-й и 3-й групп к концу 1-й недели лечения, у больных 2-й группы – к концу 2-й недели лечения (p<0,05).

Дальнейшая динамика показателей MFI-20 была более выраженной и характеризовалась непрерывным улучшением вплоть до 12-й недели терапии (p=0,001) с очевидным преобладанием (p=0,001) антиастенического эффекта у пациентов 3-й группы (рис. 3). Эффективность терапии в отношении СИОЗС-индуцированной астенической симптоматики не коррелировала с предшествующей длительностью депрессивного состояния.

При дифференцированной оценке параметров астении по шкале MFI-20 установлены различия во влиянии трех схем терапии на динамику астенических проявлений (рис. 4–8).

В 1-й группе положительная динамика (p<0,05) в отношении СИОЗС-индуцированной апатии отмечалась к H4 и нарастала на всем протяжении терапии по всем показателям шкалы MFI-20. Наиболее значимые (p<0,001) положительные эффекты реализовались в этой группе по показателям «общая астения», «пониженная активность» и «снижение мотивации».

Во 2-й группе значимое (p<0,001) уменьшение исходных баллов по всем показателям шкалы достигнуто лишь к H8, однако к концу исследования оно уже было сопоставимо с показателями в 1-й группе.

В 3-й группе на протяжении исследования отмечена разноплановая динамика параметров шкалы MFI-20. Комбинированная терапия позволила получить более выраженный эффект, чем монотерапия милнаципраном, в отношении таких параметров, как «общая астения» и «психическая астения», на момент H2 и H4 соответственно. В то же время

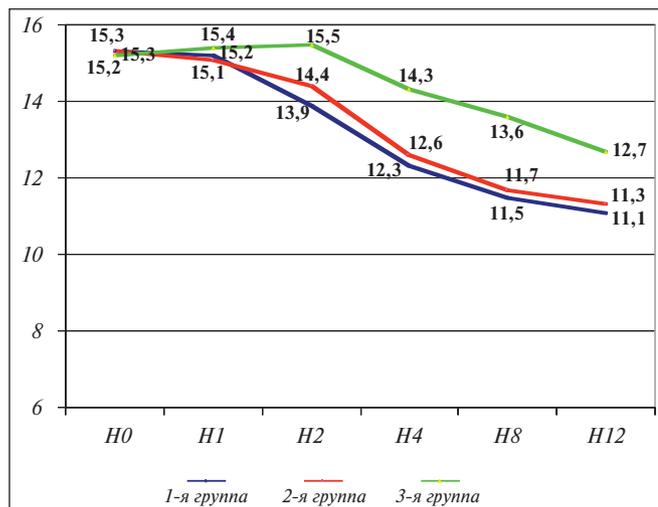


Рис. 7. Динамика среднего балла по показателю «физическая астения» шкалы MFI-20 ($p < 0,05$) у пациентов трех групп

уменьшение среднего балла по показателям «пониженная активность», «снижение мотивации» и «физическая астения» происходило медленнее ($p < 0,05$), чем у пациентов 1-й и 2-й групп

Переносимость терапии. Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и комбинированной с сульпиридом терапии у больных с СИОЗС-индуцированной апатией. К окончанию терапии у пациентов не зафиксировано появлений аритмии и/или внутрисердечных блокад, клинически значимого изменения АД, а также существенного нарушения ЧСС; не обнаружено значимого влияния на клинические и биохимические показатели крови.

НЯ (спонтанные и по шкале UKU) на фоне терапии (тошнота, головная боль, боль в мышцах, экстрапирамидные расстройства – ЭПР, тахикардия, колебания АД) отмечались у 29 (27,6%) пациентов преимущественно в первые 2 нед лечения, были невыраженными и не потребовали отмены терапии (табл. 4).

Отмена милнаципрана после 12 нед терапии у 28 больных 1-й и 2-й групп не сопровождалась развитием синдрома отмены.

Обсуждение. В настоящем исследовании получены новые данные о преимуществах различных схем перевода пациентов с СИОЗС-индуцированной апатией на лечение антидепрессантом с двойным механизмом действия – милнаципраном.

Из представленных результатов видно, что СИОЗС-индуцированная апатия чаще развивается у женщин (71,4%) на фоне приема пароксетина (33,3%), флуоксетина (21%) и сертралина (15,2%) при средней продолжительности лечения не менее $7,3 \pm 2,1$ мес. Аналогичные данные о частоте развития СИОЗС-индуцированной апатии у женщин приводят и другие авторы [1–6].

В большинстве наблюдений тяжесть сохраняющейся на фоне лечения депрессии была средней (82,9%), что может отражать как недостаточную эффективность курсовой терапии СИОЗС, так и влияние СИОЗС-индуцированной апатии на оценку тяжести состояния врачом у данной категории пациентов.

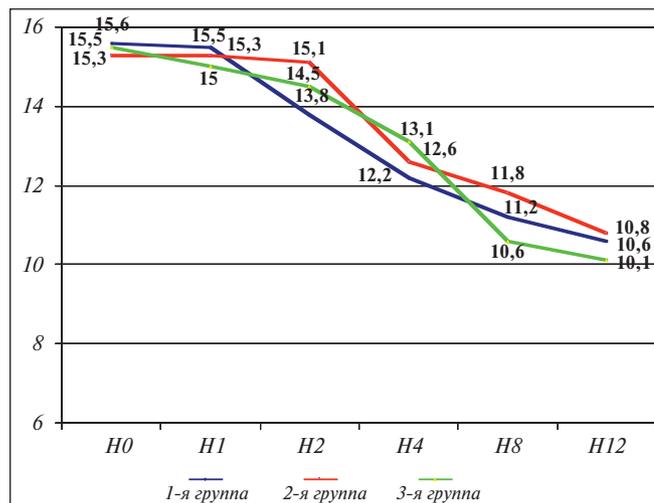


Рис. 8. Динамика среднего балла по показателю «психическая астения» шкалы MFI-20

Среди СИОЗС-индуцированных симптомов преобладали апатия (90,5%), снижение эмоциональности (67,6%) и эмпатии (63,8%), что соотносится с данными зарубежных исследований [7–12].

То, что в обследованных группах не оказалось досрочно выбывших по любой причине пациентов, косвенно указывает на хорошую эффективность и переносимость терапии. Действительно, к 4-й неделе лечения установлен значимый выраженный тимолептический эффект всех трех видов терапии с применением милнаципрана, что соответствует данным литературы об эффективности этого препарата [25–35]. При этом у пациентов 3-й группы, в отличие от пациентов 1-й и 2-й групп, значимо большая эффективность достигалась на фоне меньших доз милнаципрана (48,6% больных получали менее 100 мг/сут). Очевидно, это связано с комбинацией антидепрессанта с сульпиридом.

В настоящем исследовании подтверждена рабочая гипотеза о возможности нивелирования синдрома СИОЗС-индуцированной апатии при переходе на лечение милнаципраном или милнаципраном с сульпиридом, что мы наблюдали у 71,4–80% больных.

При коррекции СИОЗС-индуцированной апатии статистически значимое уменьшение суммы баллов по шкале MFI-20 по всем показателям (кроме параметра «снижение мотивации»), отмечавшееся у пациентов 1-й и 3-й групп с конца 1-й недели лечения, а у больных 2-й группы только к 8-й неделе, можно связать с постепенной отменой предшествующего лечения СИОЗС, приведшего к формированию астенической симптоматики.

Комбинированная терапия милнаципраном (Иксел) и сульпиридом (Эглонил) позволяет достигать более выраженного эффекта, чем монотерапия милнаципраном, в отношении «общей астении» и «психической астении», но в то же время уменьшение среднего балла по показателю «пониженная активность», «снижение мотивации» и «физическая астения» происходит медленнее, чем при монотерапии антидепрессантом. При этом разноплановая динамика параметров шкалы MFI-20 в 3-й группе может быть обусловлена механизмами действия использованного в качестве

Таблица 4. Частота НЯ в ходе плановых визитов, %

Показатель	1-я группа (n=35)	2-я группа (n=35)	3-я группа (n=35)	Всего* (n=105)
Тошнота:				8,6
Н1	2,9	8,6	2,9	4,8
Н2	5,7	11,4	8,6	8,6
Н4	8,6	8,6	2,9	5,7
Н8	5,7	2,9	0	2,9
Н12	0	0	0	0
Колебания АД:				4,8
Н1	2,9	5,7	2,9	3,8
Н2	2,9	2,9	5,7	3,8
Н4	0	0	2,9	1,0
Н8	0	0	0	0
Н12	0	0	0	0
Головная боль:				2,9
Н1	0	0	2,9	1,0
Н2	5,7	0	2,9	2,9
Н4	2,9	2,9	0	1,9
Н8	2,9	0	0	1,9
Н12	2,9	0	2,9	1,0
Тахикардия:				7,6
Н1	0	2,9	2,9	1,9
Н2	8,6	5,7	8,6	7,6
Н4	8,6	5,7	8,6	7,6
Н8	5,7	2,9	2,9	3,8
Н12	2,9	2,9	2,9	2,9
Боль в мышцах:				3,8
Н1	2,9	2,9	0	1,9
Н2	5,7	2,9	2,9	3,8
Н4	2,9	0	2,9	1,9
Н8	0	5,7	2,9	2,9
Н12	5,7	2,9	2,9	3,8
ЭПР:				2,9
Н1	—	—	0	0
Н2	—	—	2,9	1,0
Н4	—	—	2,9	1,0
Н8	—	—	5,7	1,9
Н12	—	—	5,7	1,9

*В разное время у 3 (2,9%) пациентов зарегистрировано более 1 НЯ.

аугментирующего средства сульпирида – блокатора D₂-дофаминовых рецепторов.

Установлен благоприятный профиль безопасности как монотерапии милнаципраном, так и комбинированной с сульпиридом терапии у больных с СИОЗС-индуцированной апатией.

Однако результаты сравнения частоты и спектра НЯ у пациентов трех групп указывают на важное значение схемы перехода с СИОЗС на милнаципран и наличия аугментирующих средств (сульпирид). Одномоментный перевод больных на терапию милнаципраном реже сопровождался развитием НЯ, чем в случае даже временного (до 2 нед) переходного периода с постепенным уменьшением дозы предшествующего антидепрессанта (СИОЗС) или при переходе

на комбинированную терапию.

Оценивая переносимость терапии, следует подчеркнуть отсутствие у пациентов 3-й группы пролактинемии, описанной в литературе на фоне приема сульпирида [22, 31, 36], что может объясняться сравнительно небольшой стабильной дозой сульпирида (50 мг/сут) и непродолжительным периодом наблюдения (3 мес).

Заключение. Таким образом, антидепрессант из группы СИОЗСН милнаципран (Иксел, до 100 мг/сут) продемонстрировал высокую эффективность и хорошую переносимость при редукции синдрома СИОЗС-индуцированной апатии, а также выраженный тимолептический эффект, в том числе при комбинации с антипсихотиком сульпиридом (Эглонил, 50 мг/сут).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. 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. [Petrova NN, Markin AV. Apathy syndrome in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):111-7. (In Russ.)].
2. Barnhart WJ, Makela EH, Lotocha MJ. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract*. 2004 May;10(3):196-9. doi: 10.1097/00131746-200405000-00010
3. Garland EJ, Baerg EA. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001 Summer; 11(2):181-6. doi: 10.1089/104454601750284090
4. Goodwin GM, Price J, De Bodinat C, Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients. *J Affect Disord*. 2017 Oct 15;221:31-35. doi: 10.1016/j.jad.2017.05.048. Epub 2017 Jun 6.
5. Kim HG, Koo BH, Lee SW, Cheon EJ. Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression. *Yeungnam Univ J Med*. 2019 Sep; 36(3):249-253. doi: 10.12701/yujm.2019.00150. Epub 2019 Mar 15.
6. Opbroek A, Delgado PL, Laukes C, et al. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002 Jun;5(2):147-51. doi: 10.1017/S1461145702002870.
7. 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.
8. Price J, Goodwin G. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. *Medicographia*. 2009;31:152-6.
9. Reinblatt SP, Riddle MA. Selective serotonin reuptake inhibitor- induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006 Feb-Apr;16(1-2):227-33. doi: 10.1089/cap.2006.16.227
10. Sansone RA, Sansone LA. Bupropion-induced neck and shoulder pain. *Pharmacopsychiatry*. 2009 Sep;42(5):203-4. doi: 10.1055/s-0029-1220934. Epub 2009 Sep 1.
11. Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: a case-control study. *Ann Gen Psychiatry*. 2007 Feb 21;6:7.
12. Bolling MY, Kohlenberg RJ. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patients satisfaction. *Psychother Psychosom*. 2004 Nov-Dec;73(6):380-5.
13. Чернова ЕВ, Кожечкина ОВ, Тер-Исраелян АЮ, Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость агомелатина (вальдоксан) при терапии эндогенных депрессий в условиях дневного стационара. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2016; 116(10):43-6. [Chernova EV, Kozhechkina OV, Ter-Israelyan AYU, Medvedev VE. Efficacy and tolerability of agomelatin (valdoxan) in the treatment of endogenous depression in a day hospital. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. 2016; 116(10):43-6. (In Russ.)].
14. Sato S. Reconsidering the term 'disinhibition' in selective serotonin reuptake inhibitors-induced apathy syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2018 Aug;72(8):624. doi: 10.1111/pcn.12678.
15. Hoehn-Seric R, Lipsey JR, Mcleod DR. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. 1990 Oct;10(5):343-5.
16. 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. Epub 2009 Dec 24.
17. Медведев ВЭ. Эффективность и переносимость современных антидепрессантов: результаты сетевых метаанализов и российский опыт. Журнал Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018;118(11):109-17. [Medvedev VE. Effectiveness and tolerability of modern antidepressants : results of network meta-analyses and Russian experience. *Zhurnal Nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(11):109-17. (In Russ.)].
18. Медведев ВЭ. Дисморфическое расстройство: клиническая и нозологическая гетерогенность. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016;8(1):49-55. [Medvedev VE. Dysmorphic disorders: clinical and nosological heterogeneity. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(1): 49-55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2016-1-49-55
19. Briley M. Improvement of social adaptation in depression with serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2010 Oct 5;6:647-55. doi: 10.2147/NDTS13171.
20. Добрушина ОР, Медведев ВЭ. Сочетанная терапия невращения в общей медицинской практике. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):95-9. [Dobrushina OR, Medvedev VE. Combined therapy of neurasthenia in general medical practice. *Consilium Medicum*. 2016;18(2):95-9. (In Russ.)].
21. Кардашян РА, Добрушина ОР, Медведев ВЭ. Купирование симптомов невращения в общей медицинской практике. Лечащий врач. 2015;(12):63-7. [Kardashyan RA, Dobrushina OR, Medvedev VE. Relieving symptoms of neurasthenia in general medical practice. *Lechashchii vrach*. 2015;(12): 63-7. (In Russ.)].
22. Медведев ВЭ. Дифференцированный подход к терапии депрессий. Психическое здоровье. 2015;(3):45-53. [Medvedev VE. Differentiated approach in depression therapy. *Psikhicheskoe zdorovie*. 2015;(3):45-53. (In Russ.)].
23. Медведев ВЭ. Новые возможности лечения астенических расстройств в психиатрической, неврологической и соматической практике. Психиатрия и психофармакотерапия. 2013;(4):53-9. [Medvedev VE. New opportunities for treatment of asthenic disorders in psychiatric, neurological and somatic practice. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2013;(4):53-9. (In Russ.)].
24. Bisslerbe JC. Clinical utility of milnacipran in comparison with other antidepressants. *Int Clin Psychopharmacol*. 2002 Jun;17 Suppl 1: S43-50. doi: 10.1097/00004850-200206001-00006
25. Медведев ВЭ, Коровякова ЭА, Фролова ВИ, Гушанская ЕВ. Антидепрессивная терапия у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019;11(1):131-40. [Medvedev VE, Korovyakova EA, Frolova VI, Gushanskaya EV. Antidepressant therapy in patients with cardiovascular diseases. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2019;11(1):131-40. (In Russ.)]. doi: 10.14412/2074-2711-2019-1-131-140
26. Медведев ВЭ, Фролова ВИ, Тер-Исраелян АЮ и др. Терапия депрессивных расстройств, протекающих с циркануальными ритмами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2018;20(5):38-43. [Medvedev VE, Frolova VI, Ter-Israelyan AYU, et al. Therapy of depressive disorders that occur with circannual rhythms. *Psikhiiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2018;20(5):38-43. (In Russ.)].
27. Baldwin D, Moreno RA, Briley M. Resolution of sexual dysfunction during acute treatment of major depression with milnacipran. *Hum Psychopharmacol*. 2008 Aug; 23(6):527-32. doi: 10.1002/hup.955.
28. Chang TT, Leng CH, Wu JY, et al. Lower side effects of milnacipran than paroxetine in the treatment of major depression disorder among Han Chinese in Taiwan. *Chin J Physiol*. 2008 Dec 31;51(6):387-93.
29. Puozzo C, Hermann P, Chassard D. Lack of pharmacokinetic interaction when switching from fluoxetine to milnacipran. *Int Clin Psychopharmacol*. 2006 May;21(3):153-8.
30. Sechter D, Vandel P, Weiller E, et al. A comparative study of milnacipran and paroxetine in outpatients with major depression. *J Affect Disord*. 2004 Dec;83(2-3):233-6. doi: 10.1016/j.jad.2004.07.002

31. Медведев ВЭ. Депрессивные расстройства. В кн.: Мартынов АИ, редактор. Современное руководство для практикующих врачей. Том 6. Москва: Бионика Медиа; 2018. С. 57-69.
[Medvedev VE. Depressive disorders. In: Martynov AI, editor. *Sovremennoe rukovodstvo dlya praktikuyushchikh vrachei [Modern guide for medical practitioners]*. Vol. 6. Moscow: Bionika Media; 2018. P. 57-69.]
32. Медведев ВЭ, Добровольский АВ, Троснова АП. Исследование эффективности и переносимости Иксела при лечении депрессивных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине. 2007;(4):37-40. [Medvedev VE, Dobrovolskii AV, Trosnova AP. Research of effectiveness and tolerability of Ixel in the treatment of depressive disorders in patients of cardiological hospital. *Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine*. 2007;(4):37-40. (In Russ.)].
33. Медведев ВЭ. Милнаципран (Иксел) в психиатрии и общей медицине. Психиатрия и психофармакотерапия. 2016;(2):18-25. [Medvedev VE. Milnacipran (Ixel) in psychiatry and general medicine. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiya*. 2016;(2):18-25. (In Russ.)].
34. Медведев ВЭ, Тер-Исраелян АЮ, Фролова ВИ и др. Опыт применения вальдокса-на при депрессиях, протекающих с когнитивными нарушениями. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2018; 118(2):77-80. [Medvedev VE, Ter-Israelyan AYU, Frolova VI, et al. Experience of use of valdoxan in depression, occurring with cognitive disorders. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 118(2):77-80. (In Russ.)].
35. Rouillon F, Berdeaux G, Bisserte JC, et al. Prevention of recurrent depressive episodes with milnacipran : consequences on quality of life. *J Affect Disord*. 2000 Jun;58(3):171-80. doi: 10.1016/s0165-0327(99)00109-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати
Received/Reviewed/Accepted
10.02.2020/18.03.2020/20.03.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Фарм Фирма «Сотекс». 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.

This article has been supported by Sotex PharmFirma. 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.

Медведев В.Э. orcid.org/0000-0001-8653-596X,
Фролова В.И. orcid.org/0000-0003-2261-3812,
Кардашян Р.А. <https://orcid.org/0000-0002-5216-1813>
Бурно А.М. <https://orcid.org/0000-0001-6493-2227>
Некрасова С.В. <https://orcid.org/0000-0001-5136-1680>
Салынцев И.В. <https://orcid.org/0000-0001-8623-8455>