

## СИОЗС–ИНДУЦИРОВАННАЯ ЭМОЦИОНАЛЬНАЯ УПЛОЩЕННОСТЬ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

ХАРЧУК Е.В.

Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца, г. Киев

МАРТЫНОВА Ю.Ю.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) получили широкое распространение в клинической практике в силу их высокой эффективности в сочетании с хорошей переносимостью и незначительным количеством побочных явлений, вследствие чего зона их применения расширилась далеко за пределы расстройств депрессивного спектра (РДС). Тем не менее, некоторые из побочных эффектов могут затрагивать качество жизни и поведенческую активность пациента.

Одним из таких явлений со стороны эмоционально-волевой сферы является СИОЗС–индуцированная эмоциональная уплощенность (СИОЗС–ИЭУ). Основными его проявлениями являются аффективное «притушение», утрата эмоционального «резонанса» и снижение напряженности мотивационной сферы. В русскоязычных источниках это явление обозначено термином СИОЗС–индуцированное безразличие [1] и СИОЗС–индуцированная индифферентность [2]. В англоязычной литературе данный феномен описывался под разными названиями: «amotivational syndrome», «apathy syndrome», «SSRI-induced apathy syndrome», «SSRI-induced apathy», «antidepressant apathy syndrome», «SSRI-induced indifference», «SSRI-associated apathy syndrome» [3-8]. В связи с неоднозначностью определения термина «апатия», фигурирующего в большинстве англоязычных источников, и неустоявшегося названия для этого феномена в русскоязычной научной литературе [9], в данной статье решено пользоваться формулировкой «СИОЗС–индуцированная эмоциональная уплощенность» (СИОЗС–ИЭУ), подчеркивая главную составляющую этого патологического явления.

Хотя данный феномен, по-видимому, хорошо согласуется с опытом клиницистов, он сравнительно

редко по сравнению с другими нежелательными явлениями, сопровождающими антидепрессивную терапию, например, сексуальной дисфункцией, становился предметом пристального научного наблюдения [10]. Случаи, которые можно трактовать как СИОЗС–ИЭУ, описаны в специальной литературе еще в начале 1990–х. В частности, при терапии обсессивно–компульсивного расстройства флуоксетином был описан «флуоксетин–индуцированный лобный синдром», проявлявшийся в эмоциональной уплощенности, нарушении внимания и других когнитивных дисфункциях, подтвержденных нейропсихологическими тестами, который имел обратимый характер и редуцировался спустя 4 недели после отмены препарата [11]. Подобная картина была описана и при терапии флувоксамином с разницей в скорости ее редукции, связанной с более коротким периодом полувыведения данного препарата [12,13]. Позже были описаны случаи СИОЗС–ИЭУ, связанные с применением пароксетина [14], сертралина [15] и циталопрама [8].

СИОЗС–ИЭУ связана с рядом когнитивных нарушений, в т.ч. снижением функции активного внимания, ухудшением кратковременной памяти, а также с нарушениями волевой сферы (гипобулия, гипознергизм, аспонтанность, сложности формирования мотивации) при отсутствии явлений седации. Вероятно, СИОЗС–ИЭУ следует рассматривать в комплексе с данными патологическими феноменами. Наряду с целевыми эффектами (устранение эмоциональной неустойчивости, усиление контроля за аффективной сферой), применение СИОЗС порой несет в себе и некоторые условно нежелательные изменения — снижение амплитуды положительных эмоций, уменьшение проявлений привязанности, что может напрямую отразиться, в частности, на удовлетворенности

отношениями с романтическими партнерами [16]. В одном из исследований оценивалось «партнерское поведение» 192 пациентов с РДС, которые были вовлечены в любовные отношения и получали лечение СИОЗС и трициклическими антидепрессантами (ТЦА), и обнаружено, что большинство участников (преимущественно мужчины) испытывали ослабление чувства любви и привязанности к своему партнеру [17]. Перечисленные последствия можно рассматривать как проявления неспецифического снижения эмоциональной чувствительности к факторам внешней среды, что свидетельствует о повышении биологического порога реактивности. Их возникновение не связано с типом расстройства, которое лечили с помощью СИОЗС — эмоциональное уплощение возникало при терапии и РДС, и паническим расстройством, и обсессивно-компульсивным расстройством [3,8]; различий в частоте возникновения СИОЗС–ИЭУ между расстройствами тревожного и депрессивного спектра выявлено не было [18]. Также важную роль имеет длительность лечения СИОЗС, поскольку современные стандарты антидепрессивной терапии предполагают сроки от 1 года и дольше, что делает вероятность развития данного побочного явления весьма высокой. Длительные сроки лечения определяют высокую распространенность СИОЗС–ИЭУ — как правило данный эффект является отсроченным и проявляется согласно некоторым наблюдениям спустя в среднем 8–11 месяцев с начала приема препарата [3]. Однако, исходя из других данных, СИОЗС–ИЭУ можно обнаружить уже спустя 2–4 месяца, а то и 6 недель терапии [8,19]. То есть ее можно все же рассматривать как поздний феномен на фоне полной или частичной редукции симптоматики основного заболевания.

Изучение влияния СИОЗС на эмоциональные реакции у пациентов с депрессией затруднено, поскольку ангедония как один из компонентнов РДС, которая также снижает эмоциональную чувствительность, может сохраняться даже во время клинической ремиссии [20] (сообщалось также и о вероятности возникновения лекарственной ангедонии, что, впрочем, представляется дискуссионным ввиду малой исследованности этого явления [21]). Кроме того, умеренные степени эмоционального притупления могут быть субъективно трудными для обнаружения [22]. Стоит также учесть, что пациенты с тревожными или депрессивными расстройствами могут игнорировать нарастающую эмоциональную уплощенность до тех пор,

симптомов не исчезнет. На поздних стадиях лечения СИОЗС–ИЭУ может быть ошибочно диагностирована как рецидив первичного состояния или резистентный симптом [5]. Надо полагать, что эти факторы в совокупности с поздним развитием данного эффекта приводит к недостаточной диагностике СИОЗС–ИЭУ.

Несмотря на сложности разграничения СИОЗС–ИЭУ и симптомов основного расстройства (в частности, ангедонии, энергии, гипобулии), по поводу которого осуществляется терапия, в исследовании Price J., Cole V., Goodwin G.M. (2009) было выявлено, что большинство пациентов, столкнувшихся с СИОЗС–ИЭУ различали симптомы РДС и спровоцированную СИОЗС эмоциональную уплощенность, что порой приводило к досрочному прекращению лечения [23]. Однако, присутствует высокая вероятность того, что пациенты могут трактовать остаточные симптомы аффективного нарушения как артефакт медикаментозной терапии [24].

По данным исследования G.M. Goodwin (2017) эмоциональная уплощенность наблюдалась у 46 % испытуемых, получавших терапию антидепрессантами (при этом чаще у мужчин — соотношение 52%:44%) [25], в иных источниках указана несколько меньшая распространенность — от 19 % до 30 % [24,18,26,27]. В масштабном исследовании, основанном на опросе 1829 респондентов, получавших антидепрессивную терапию, чувство эмоционального онемения, возникшее во время терапии СИОЗС, отметили 57,3% испытуемых, причем преимущественно лица молодого возраста [28]. В другой недавней публикации зафиксирована еще большая частота данного эффекта — 64,5%, однако из-за смешанного характера терапии (среди участников опроса были лица, принимавшие СИОЗС, венлафаксин и нортриптилин) точная оценка распространенности представляется затруднительной [29].

Согласно «гипотезе конгруэнтности настроения» его модальность может улучшить обработку материала, соответствующего аффекту, и ухудшить обработку материала, не соответствующего ему [30]. Выяснилось, что применение СИОЗС обуславливает ухудшение эмоционального распознавания стимулов любой модальности и может быть связано с субъективными трудностями в выявлении чувств [31]. Однако, существует и альтернативная гипотеза, постулирующая, что лица, изначально алекситимичные, могут обращаться к психофармакологическому лечению чаще, чем

данной личностной характеристики, и это может предопределять их большую представленность в исследуемых группах [32]. Поскольку антидепрессанты не действуют как непосредственные усилители настроения, а, скорее, изменяют относительный баланс позитивной и негативной эмоциональной обработки за счет, преимущественно, снижения значимости стимулов отрицательной модальности, которые вследствие когнитивных искажений имеют сверхценную значимость у пациентов с РДС, что и обеспечивает платформу для последующего когнитивного и эмоционального восстановления, но в то же время значимость положительной стимуляции тоже редуцируется, что в долгосрочной перспективе на фоне снижения собственно тревожно-депрессивной симптоматики может стать заметным в виде эмоциональной уплощенности.

Как еще одно проявление СИОЗС-ИЭУ стоит рассматривать неспособность к плачу в адекватных для этого обстоятельствах [33,34,35]. В частности, кратковременный прием пароксетина оказывал значительное тормозящее влияние на плач у здоровых женщин-добровольцев [36]. Хотя в исследовании J.C. Holguin-Lew (2013), которое носит описательный характер, утверждается, что данный феномен наблюдался при полной сохранности эмоциональной сферы без явлений уплощенности, никаких специфических психометрических исследований по этому поводу проведено не было [34].

Сглаженный эмоциональный фон вследствие антидепрессивной терапии порой рассматривается как препятствие для проведения психотерапевтической интервенции — некоторые психотерапевты настаивают на прекращении приема СИОЗС, поскольку полагают, что это состояние ингибирует психотерапевтический процесс. Однако этот императив может быть чреват повышением риска рецидива психического расстройства [30].

Сексуальная дисфункция, часто ассоциированная с приемом СИОЗС, также сочеталась с СИОЗС-ИЭУ — более 80 % пациентов с РДС, имевших медикаментозно индуцированные сексуальные нарушения также отмечали у себя и явления эмоциональной уплощенности [33], что, вероятно, может свидетельствовать о схожих механизмах формирования этих эффектов. Ослабление сексуальной восприимчивости, таким образом, стоит рассматривать в ряду неспецифических расстройств, связанных с эмоциональным притуплением. Впрочем, это исследование, ставшее одним из пер-

лишено методологических недочетов, что некоторым образом затруднило дифференцирование остаточных симптомов депрессивного расстройства от собственно побочных явлений [37]. В исследовании Goldsmith L., Moncrieff J. (2011) также делается предположение, что снижение либидо не является изолированным эффектом, а связано с общим эмоциональным притуплением [24].

Описаны также случаи СИОЗС-ИЭУ в педиатрической [4,14] и гериатрической [8,38,39] популяциях с идентичной клинической картиной. В частности, при исследовании группы из 160 пациентов пожилого возраста, принимавших антидепрессивную терапию по поводу РДС, было установлено, что лекарственные интервенции в виде использования СИОЗС, являются predisponирующими факторами развития «апатии» [39]. При использовании СИОЗС у пациентов с болезнью Паркинсона было обнаружено их влияние на формирование эмоционального притупления в сравнении с ингибиторами обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН), мirtазапином и бупропионом при отсутствии статистически значимых различий в эффективности относительно сопутствующего РДС [38].

Результаты некоторых других изысканий дают иную картину соотношения терапии СИОЗС и явлений эмоциональной уплощенности, и ставят под сомнение их взаимосвязь. Из 45 участников исследования Yuen G.S. et al. (2014) после 12 недель лечения эсциталопрамом только два пациента сообщили об усилении «апатии», и в обоих случаях это было незначительное увеличение в пределах двух баллов по шкале AES (шкале оценки апатии). Количество субъектов с клинически значимой апатией снизилось в группе пациентов с депрессией после лечения эсциталопрамом (35,5% в сравнении с 15,6% участниками контрольной группы). Однако редукция проявлений апатии происходила существенно медленнее, чем симптомов депрессии по шкале HDRS. Тем не менее, 43% пациентов с РДС, которые первоначально имели апатию, продолжали ее испытывать в степени, которую можно признать клинически релевантной [40]. Об «антиапатическом» действии СИОЗС при неврологических расстройствах свидетельствует публикация Mikami et al. (2013), в которой указано, что СИОЗС эсциталопрам эффективнее, чем плацебо, предотвращает возникновение апатии после инсульта [41].

«Все ли антидепрессивные средства вызывают эмоциональную уплощенность, либо это

терапии СИОЗС?» — один из ключевых вопросов при оценке роли медикаментозного агента в формировании этого патологического феномена. Было обнаружено, что бупропион в сравнении с СИОЗС реже ассоциировался с данным побочным эффектом, и это, очевидно, связано с отсутствием у него прямого серотонинэргического воздействия [25]. Меньшая выраженность эмоциональной уплощенности регистрировалась и при оценке действия антидепрессантов иных групп: агомелатина [10], ТЦА [17], мirtазапина [38]. Однако, что касается ИОЗСН, частота развития эмоциональной уплощенности была не меньшей [24], а то и несколько выше, чем у СИОЗС (например, у дулоксетина — 75%, десвенлафаксина — 56% по сравнению с 43% у пароксетина и эсциталопрама) [25]. Похожие данные предоставлены в недавних исследованиях неблагоприятных эффектов при лечении антидепрессантами относительно влияния эсциталопрама и дулоксетина [42], а также венлафаксина и десвенлафаксина [43]. Исследование Raskin J. (2012) имело несколько иную направленность, но оно не подтвердило гипотезу о том, что переключение с СИОЗС на ИОЗС благотворно влияет на симптомы апатии — их «апатические» эффекты оказались сопоставимыми [44]. Эти результаты можно объяснить наличием серотонинэргического действия ИОЗСН, которое в процессе антидепрессивной терапии опережает норадренергическое. То, что случаи неСИОЗС-ассоциированного эмоционального уплощения все же встречаются, хотя и с меньшей частотой (но не при терапии ИОЗСН), может свидетельствовать о неспецифическом характере данного явления, связанного, вероятно, с особенностью антидепрессивной терапии в целом, но в первую очередь с серотонинэргическим влиянием.

Точный механизм возникновения СИОЗС-ИЭУ остается до конца не выясненным. Одной из моделей ее развития предполагают двойное воздействие СИОЗС на лобную корковую область: первичное — через серотонинэргическую систему и вторичное — посредством косвенной модуляции дофаминэргических систем среднего мозга, связанных с префронтальной корковой зоной [12]. Усиление серотонинэргической трансмиссии оказывает тормозящий эффект в отношении префронтальной коры, что, по-видимому, и вызывает специфическое «оскудение» эмоционально-волевой сферы [6]. Дофамин-зависимая природа этого эффекта подтверждается позитивными результатами воздействия метилфенидата на апатическую симптоматику различного происхождения

[8]. Тем не менее, фактическая роль лобной доли в развитии поведенческих, амотивационных и дезингибирующих эффектов, связанных с приемом СИОЗС, остается не в полной мере проясненной [4]. Также отсутствует полная ясность в отношении того, может ли норадренергическая или дофаминэргическая потенция обладать способностью «обратить вспять» основной ингибирующий эффект лечения СИОЗС на механизмы вознаграждения, искажение которых с высокой вероятностью приводит к амотивационным явлениям и эмоциональной уплощенности [22].

СИОЗС-ИЭУ напрямую влияет на качество ремиссии у пациентов с расстройствами депрессивного спектра и требует коррекции. Данный эффект является дозозависимым и обратимым, а также корректируемым посредством добавления иных медикаментозных агентов. Наибольшую результативность в качестве «корректора» показали бупропион [14,8,45,22,46], агомелатин [47,48], ребоксетин [49], агонисты дофаминовых рецепторов [50]. Эффективность препаратов с настолько различными механизмами действия оставляет дискуссионным вопрос о происхождении СИОЗС-ИЭУ. Существуют сведения и об успешном использовании атипичных антипсихотиков, в частности оланзапина [51] и сульпирида [13]. Имеются также экспериментальные данные об эффективности при СИОЗС-ИЭУ психостимуляторов, ингибиторов ацетилхолинэстеразы и блокаторов NMDA-рецепторов [11]. Также уместной может быть стратегия уменьшения дозы СИОЗС [50], переход на СИОЗС с более коротким периодом полувыведения или замена его антидепрессантом другого класса [52,3]. По имеющимся данным восстановление эмоциональной сферы наступало в течение 1–2 месяцев после прекращения приема СИОЗС [8]. Впрочем, тактика отмены далеко не всегда представляется желательной по причине повышения риска рецидива психического расстройства.

При выборе первичной стратегии терапии стоит учитывать, что СИОЗС могут снижать тревожность, модулировать подавленное настроение и уменьшать реакцию на дистресс, но их действие в отношении мотивации и гедонистических переживаний может быть неблагоприятным [53]. Поэтому, если в клинической картине преобладают именно эти симптомы, СИОЗС с меньшей вероятностью смятчат эти симптомы, а, возможно, и усугубит их.

Исходя из вышеизложенного, можно сформулировать следующие выводы: 1) эмоциональная

уплощенность является распространенным эффектом, возникающим при использовании СИОЗС, что может приводить к некоторым последствиям в отношении приверженности лечению и его результатов; 2) все имеющиеся в клинической практике СИОЗС имеют потенциальное свойство вызывать СИОЗС-ИАС; 3) использование СИОЗС, по-видимому, снижает чувствительность к стимулам, как положительной, так отрицательной модальности,

### Литература

1. Шагиахметов Ф.Ш. Атипичные антипсихотики: больше сходств или различий? Теоретические предпосылки (Часть 1) // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2014. — № 1. — С. 14–22.

2. Аведисова А.С., Гехт А.Б., Захарова К.В. и др. Апатия в структуре психических и неврологических расстройств позднего возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2014. — № 6. — С.77–85.

3. Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review // J Psychiatr Pract. — 2004. — № 10(3). — P. 196–199.

4. Reinblatt S.P., Riddle M.A. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series // J Child Adolesc Psychopharmacol. — 2006. — № 16(1–2). — P. 227–233.

5. Lee S.I., Keltner N.L. Antidepressant apathy syndrome // Perspect Psychiatr Care. — 2005. — № 41(4). — P. 188–192.

6. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-Induced Indifference // Psychiatry (Edgmont). — 2010. — № 7(10). — P. 14–18.

7. Szmulewicz A., Samamé C., Caravotta P. [et al.] Behavioral and emotional adverse events of drugs frequently used in the treatment of bipolar disorders: clinical and theoretical implications // Int J Bipolar Disord. — 2016. — № 4(1). — P. 6.

8. Padala P.R., Padala K.P., Monga V.[et al.] Reversal of SSRI-associated apathy syndrome by discontinuation of therapy // Ann Pharmacother. — 2012. — № 46(3):e8.

9. Сорокин С.А. Апатические расстройства в структуре эндогенной депрессии // Психиатрия. — 2015. — № 1. — С. 33–38.

10. Goodwin G.M. Emotional blunting in anxiety and depression: neurobiology and psychopathology // Medicographia. — 2012. — №34. — P. 295–299.

11. Hoehn-Saric R., Harris G.J., Pearlson G.D. [et al.] A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient // J Clin Psychiatry. — 1991. — № 52(3). — P. 131–133.

что может положительно сказаться на эмоциональной устойчивости и толерантности к фрустрации, но в долгосрочной перспективе привести к обеднению эмоционального репертуара; 4) стратегии его коррекции (снижение дозы, добавление новых агентов, замена на антидепрессант другой группы) стоит рассматривать как равнозначные; 5) этот побочный эффект, хотя и проявляется на поздних стадиях лечения, является обратимым.

12. Hoehn-Saric R., Lipsey J.R., McLeod D.R. Apathy and indifference in patients on fluvoxamine and fluoxetine // J Clin Psychopharmacol. — 1990. — № 10(5). — P. 343–345.

13. George M.S., Trimble M.R. A fluvoxamine-induced frontal lobe syndrome in a patient with comorbid Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. Response by Hoehn-Saric R. // J Clin Psychiatry. — 1992. — № 53. — P. 379–80.

14. Garland E.J., Baerg E.A. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents // J Child Adolesc Psychopharmacol. — 2001. — № 11. — P. 181–186.

15. Sato S., Asada T. Sertraline-Induced Apathy Syndrome // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. — 2011. — № 23(1):E19.

16. Meyer D. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Their Effects on Relationship Satisfaction // The Family Journal. — V.15(4). — P. 392–397. — Режим доступа: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1066480707305470>.

17. Marazziti D., Akiskal H., Udo M. [et al.] Dimorphic changes of some features of loving relationships during long-term use of antidepressants in depressed outpatients // J Affect Disorders. — 2014. — № 166. — P. 151–155.

18. Popovic D., Vieta E., Fornaro M., Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRI antidepressants // J Affect Disord. — 2015. — № 173. — P. 211–215.

19. Aydemir E.O., Aslan E., Yazici M.K. SSRI Induced Apathy Syndrome // Psychiatry and Behavioral Sciences. — 2018. — № 8(2). — P. 63–70.

20. Hasler G., Drevets W.C., Manji H.K., Charney D.S. Discovering endophenotypes for major depression // Neuropsychopharmacology. — 2004. — № 29(10). — P. 1765–1781.

21. Siwek M. Anhedonia in depressive disorders // Psychiatria I Psychologia Kliniczna. — 2017. — № 17(3). — P. 216–224.

22. McCabe C., Misher Z., Cowan PJ, Dimin-

- ished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin reuptake inhibitor treatment // *Biological psychiatry*. — 2010. — № 67 (5). — P. 439-445.
23. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study // *Br J Psychiatry*. — 2009. — № 195(3). — P. 211-217.
24. Goldsmith L., Moncrieff J. The Psychoactive Effects of Antidepressants and their Association with Suicidality // *Current Drug Safety*. — 2011. — № 6(2). — P. 115-121.
25. Goodwin G.M., Price J., De Bodinat C., Laredo J. Emotional blunting with antidepressant treatments: A survey among depressed patients // *J Affect Disord*. — 2017. — № 15(221). — P. 31-35.
26. Bolling M.Y., Kohlenberg R.J. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction // *Psychother Psychosom*. — 2004. — № 73. — P. 380-385.
27. Fava M., Graves L.M., 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. — № 67(11). — P. 1754-1759.
28. Read J., Cartwright C., Gibson K. Adverse emotional and interpersonal effects reported by 1829 New Zealanders while taking antidepressants // *Psychiatry Res*. — 2014. — № 216(1). — P. 67-73.
29. Cartwright C., Gibson K., Read J. [et al.]. Long-term antidepressant use: patient perspectives of benefits and adverse effects // *Patient Prefer Adherence*. — 2016. — № 10. — P. 1401-1407.
30. Möller H.J., Seemüller F. Antidepressants and emotions: therapeutics and iatrogenic effects // *Mediographia*. — 2013. — № 35. — P. 304-309.
31. Kajanoja J., Scheinin N.M., Karukivi M. [et al.] Is antidepressant use associated with difficulty identifying feelings? A brief report // *Exp Clin Psychopharmacol*. — 2018. — № 26(1). — P. 2-5.
32. Speranza M., Loas G., Guilbaud O., Corcos M. Are treatment options related to alexithymia in eating disorders? Results from a three-year naturalistic longitudinal study // *Biomed Pharmacother*. — 2011. — № 65. — P. 585-589.
33. Opbroek A., Delgado P.L., Laukes C. [et al.] Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? // *Int J Neuropsychopharmacol*. — 2002. — № 5(2). — P. 147-151.
34. Holguin-Lew J.C., Bell V. «When I Want to Cry I Can't»: inability to Cry Following SSRI Treatment // *Rev ColombPsiquiatr*. — 2013. — № 42. — P. 304-310.
35. Oleshansky M.A., Labbate L.A. Inability to cry during SRI treatment // *J Clin Psychiatry*. — 1996. — № 57(12). — P. 593.
36. Van der Veen F.M., Jorritsma J., Krijger C., Vingerhoets A.J. Paroxetine reduces crying in young women watching emotional movies // *Psychopharmacology (Berl)*. — 2012. — № 220(2). — P. 303-308.
37. Balon R. Emotional blunting, sexual dysfunction and SSRIs // *Int J Neuropsychopharmacol*. — 2002. — № 5(4). — P. 415-416.
38. Zahodne L.B., Bernal-Pacheco O., Bowers D. [et al.] Are selective serotonin reuptake inhibitors associated with greater apathy in Parkinson's disease? // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. — 2012. — № 24(3). — P. 326-330.
39. 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. — № 6. — P. 7.
40. Yuen G.S., Gunning F.M., Woods E. [et al.] Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response // *J Affect Disord*. — 2014. — № 166. — P. 179-186.
41. Mikami K., Jorge R.E., Moser D.J. [et al.] Prevention of poststroke apathy using escitalopram or problem-solving therapy // *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2013. — № 21(9). — P. 855-862.
42. Hughes S., Lacasse J., Fuller R.R., Spaulding-Givens J. Adverse effects and treatment satisfaction among online users of four antidepressants // *Psychiatry Res*. — 2017. — № 255. — P. 78-86.
43. Nazar B.P., Hiluy J., Mattos P. Antidepressant induced excessive yawning and indifference // *J bras psiquiatr*. — 2015. — № 1(64). — Режим доступа: <http://dx.doi.org/10.1590/0047-2085000000060>.
44. Raskin J., George T., Granger R.E. [et al.] Apathy in currently nondepressed patients treated with a SSRI for a major depressive episode: outcomes following randomized switch to either duloxetine or escitalopram // *J Psychiatr Res*. — 2012. — № 46(5). — P. 667-674.
45. Bech P., Fava M., Trivedi M.H. [et al.] Outcomes on the pharmacopsychometric triangle in bupropion-SR vs. bupropion augmentation of citalopram in the STAR\*D trial // *Acta Psychiatr Scand*. — 2012. — № 125(4). — P. 342-348.
46. Plowden K. Antidepressant-Related Apathy: Implications for Practice // *The Journal for Nurse Practitioners*. — 2019. — V. 15, I. 2. — P. 164-170.
47. De Berardis D., Valchera A., Fornaro M. [et

al.] Agomelatine reversal of escitalopram-induced apathy: a case report // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2013. – № 67(3). – P. 190-191.

48. Callegari I., Mattei C., Benassi F. [et al.] Agomelatine improves apathy in frontotemporal dementia // *Neurodegener Dis.* – 2016. – № 16(5-6). – P. 352-356.

49. Harmer C.J., O'Sullivan U., Favaron E. [et al.] Effect of acute antidepressant administration on negative affective bias in depressed patients // *Am J Psychiatry.* – 2009. – № 166(10). – P. 1178-1184.

50. Kim H.-G., Koo B.-H., Lee S.W., Cheon E.-J. Apathy syndrome in a patient previously treated with selective serotonin reuptake inhibitors for depression // *Yeungnam Univ J Med.* – 2019. – Режим доступа: <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00150>

51. Marangell L.B., Johnson C.R., Kertz B. [et al.] Olanzapine in the treatment of apathy in previously depressed participants maintained with selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label, flexible-dose study // *J Clin Psychiatry.* – 2002. – № 63(5). – P. 391-395.

52. Kodela S., Venkata P.D. Antidepressant induced apathy responsive to dose reduction // *Psychopharmacol Bull.* – 2010. – № 43(4). – P. 76-79.

53. Shelton R.C., Tomarken A.J. Can recovery from depression be achieved? // *Psychiatr Serv.* – 2001. – № 52(11). – P. 1469-1478.

У статті зроблена спроба систематизації відомостей про емоційну сплосненість, асоційовану з прийомом селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, описана еволюція уявлень про її сутність та зв'язок з іншими ефектами, що виникають в процесі антидепресивної терапії. Наведено результати різних досліджень, що стосуються поширеності та механізму виникнення цього явища, особливостей його корекції.

**Ключові слова:** селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну, емоційна сплосненість, апатія, розлади депресивного спектру.

The article attempts to systematize information about emotional blunting associated with the selective serotonin reuptake inhibitors treatment, as well as to describe the evolution of ideas about its essence and connection with other effects arising in the process of antidepressant therapy. It reviews results of various studies related to the prevalence and mechanics of the subject phenomenon and the specifics of its correction.

**Keywords:** Selective serotonin reuptake inhibitors, emotional blunting, apathy, depressive disorders.