

<https://doi.org/10.34883/PI.2022.13.4.002>



Петрова Н.Н.¹ ✉, Дутов В.Б.², Варакса М.В.², Онацько М.Н.¹

¹ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

² Психоневрологический диспансер № 1, Санкт-Петербург, Россия

Апатия у пациентов с депрессией, получающих терапию СИОЗС

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста – Петрова Н.Н.; редактирование – Дутов В.Б.; сбор материала – Варакса М.В.; обработка первичных данных – Онацько М.Н.

Подана: 14.06.2022

Принята: 12.09.2022

Контакты: petrova_nn@mail.ru

Резюме

Введение. «Синдром СИОЗС-индуцированной апатии», или «синдром безразличия при лечении селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС)», описывают как часть симптомокомплекса, вызванного приемом СИОЗС и выражающегося в ограничении спектра эмоций в повседневной жизни.

Цель исследования. Изучение структуры и выраженности апатии у пациентов с депрессией, получающих терапию СИОЗС.

Материалы и методы. Обследовано 30 пациентов с депрессией, которые получали терапию СИОЗС более месяца. Давность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 26 лет и в среднем составила $6,5 \pm 2,3$ года. Метод клинико-шкальной оценки включал применение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки удовлетворенности лекарственной терапией, шкалы апатии Золотаревой А.А., Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Результаты. У 57% пациентов СИОЗС были стартовыми препаратами. Длительность курса СИОЗС составила 1,2 года. Длительность непрерывного приема последнего препарата из группы СИОЗС, если препараты менялись, – $10,1 \pm 3,7$ месяца. 55,2% пациентов принимали СИОЗС в низкой дозе, 24% – в высокой дозе. 60% пациентов принимали СИОЗС менее двух лет. У 83,3% пациентов не менялись назначенные с начала терапии антидепрессанты из группы СИОЗС. Уровень апатии в 56,7% случаев соответствовал умеренной выраженности по шкале апатии ($24,2 \pm 7,6$ балла, 95% ДИ / Q_1 – Q_3 21,4–27,1). Высокий уровень апатии выявлен у 20% пациентов. Нарастание уровня апатии в процессе наблюдения установлено в 6,7% случаев. 23,3% пациентов связывали апатию с приемом препаратов. Сертралин показал низкую способность вызывать СИОЗС-индуцированную апатию, а флуоксетин вызывал субъективное увеличение апатии в 37,5% случаев, независимо от дозы препарата СИОЗС. Установлена взаимосвязь субъективного ($p=0,013$), но не объективного ($p=0,181$) нарастания апатии и вида антидепрессанта (точный критерий Фишера для многопольных таблиц). Развитие апатии отметили 7,7% пациентов с длительностью приема менее 1 года и 35,3% – с длительностью 1 год и более. Различий объективного показателя в этих группах сравнения не обнаружено – 7,7% и 5,9% соответственно. Установлена зависимость субъективного, но не объективного развития апатии от длительности

непрерывного приема последнего антидепрессанта из группы СИОЗС ($p=0,025$). Субъективное появление апатии на фоне терапии СИОЗС обнаружили 46,2% пациентов с длительностью последнего курса терапии 1 год и более. При наличии апатии число пациентов, удовлетворенных терапией, значительно ниже, чем среди пациентов без апатии.

Несмотря на эффективность терапии СИОЗС в отношении депрессии и тревоги, уровень апатии составил $24,2 \pm 7,6$ балла, что соответствует умеренной степени. Апатия, связанная с терапией СИОЗС, чаще выявлялась на основании самооценки пациентов (23,3%), чем на основании результатов шкальной оценки (примерно 7%).

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимой зависимости появления апатии от дозы препарата. Не выявлено влияния на СИОЗС-индуцированную апатию сопутствующей терапии, продолжительности непрерывной терапии СИОЗС, однако установлена зависимость субъективной апатии от длительности непрерывной терапии последним антидепрессантом из группы СИОЗС.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что непрерывный прием более года одного антидепрессанта из группы СИОЗС ассоциирован с развитием апатии. По нашим данным, при оценке этого феномена целесообразно учитывать самооценку пациентов, особенно с учетом заметного влияния субъективно выявляемой апатии на удовлетворенность лечением.

Ключевые слова: депрессия, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, индуцированная апатия

Petrova N.¹ ✉, Dutov V.², Varaksa M.², Onatsko M.¹

¹ St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

² Psychoneurological Dispensary No. 1, St. Petersburg, Russia

Apathy in Depressed Patients Undergoing SSRI Therapy

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, text writing – Petrova N.; editing – Dutov V.; material collection – Varaksa M.; primary data processing – Onatsko M.

Submitted: 14.06.2022

Accepted: 12.09.2022

Contacts: petrova_nn@mail.ru

Abstract

Introduction. "SSRI induced apathy" syndrome or "selective serotonin reuptake inhibitor (SSRIs) induced indifference" is described as part of a complex of symptoms caused by SSRIs intake and expressed by a restriction in emotions range in everyday life.

Purpose. To study apathy structure and severity in patients with depression receiving SSRI therapy.

Materials and methods. 30 patients with depression who received SSRI therapy for more than a month were examined. The duration of the disease ranged from several months to 26 years and averaged 6.5 ± 2.3 years. The clinical-scale assessment method included the use of the Visual Analog Scale (VAS) to assess satisfaction with drug therapy, the Zolotareva's Apathy Scale, and the Hospital Anxiety and Depression Scale.

Results. In 57% of patients, SSRIs were starting drugs. The duration of SSRIs course was 1.2 years. The duration of continuous administration of the last drug from the SSRI group, if the drugs were changed, was 10.1 ± 3.7 months. 55.2% of patients took SSRIs at a low dose, 24% – at a high dose. 60% of patients have been taking SSRIs for less than two years. In 83.3% of patients, the SSRI antidepressants prescribed from the beginning of therapy were not change. The level of apathy in 56.7% of cases corresponded to moderate severity on the Apathy Scale (24.2 ± 7.6 points, 95% CI / Q1–Q3 21.4–27.1). A high level of apathy was detected in 20% of patients. An increase in the level of apathy during observation was found in 6.7%. 23.3% of patients associated apathy with taking medications. Sertraline showed a low ability to cause SSRI-induced apathy, and fluoxetine caused a subjective increase in apathy in 37.5% of cases, regardless of the dose of the SSRI drug. The relationship between subjective ($p=0.013$), but not objective ($p=0.181$) increase in apathy and the type of antidepressant was established (Fisher's exact test for multi-field tables). The development of apathy was noted by 7.7% of patients with duration of admission of less than 1 year and 35.3% – of 1 year or more. The number of patients satisfied with therapy was significantly lower among patients with apathy than among patients without apathy.

Despite the effectiveness of SSRI therapy against depression and anxiety, the level of apathy was 24.2 ± 7.6 , which corresponds to moderate degree.

Apathy associated with SSRI therapy was more often detected by patients' self-assessment (23.3%) than by the results of a scale assessment (approximately 7%). In this study, no statistically significant correlation between the occurrence of apathy and the dose of the drug was revealed. The effect of concomitant therapy and duration of continuous SSRI therapy on SSRI-induced apathy was not observed, however, the dependence of subjective apathy on the duration of continuous therapy with the last SSRI antidepressant was established.

Conclusion. The results obtained allow suggesting that continuous administration of a single antidepressant from the SSRI group for over than one year is associated with apathy occurrence. According to our data, when assessing this phenomenon, it is advisable to consider patients' self-esteem, especially in view of the noticeable influence of subjectively detected apathy on satisfaction with treatment.

Keywords: depression, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, induced apathy

■ ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на многообразие лекарственной медицинской помощи, среди психиатров и пациентов наибольшей популярностью пользуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [1]. Данный уровень востребованности обусловлен широкой эффективностью препаратов, возможностью использовать в клинических случаях с сопутствующей психической патологией и их относительно легкими побочными эффектами (за исключением сексуальной дисфункции). Однако на основе данных ряда исследований последних десятилетий были описаны новые побочные эффекты СИОЗС, такие как ограничение диапазона эмоций и апатия [2]. В пользу гипотезы о роли СИОЗС в развитии апатии свидетельствует тот факт, что

лекарственно-индуцированное безразличие не наблюдается при приеме ингибиторов моноаминоксидазы или трициклических антидепрессантов (включая кломипрамин) [2, 3]. Предложен термин «синдром СИОЗС-индуцированной апатии», или «синдром безразличия при лечении СИОЗС» [3]. А. Opbroek и соавторы описывают снижение эмоциональной отзывчивости как часть симптомокомплекса, вызванного приемом СИОЗС [4]. J. Price и G. Goodwin описывают появление чувства оцепенения, они также отмечают, что пациенты часто указывают на ограничение спектра эмоций, включая те, что являются частью их повседневной жизни [5, 6].

Остаются открытыми вопросы о распространенности эффекта СИОЗС-индуцированной апатии при приеме СИОЗС, влиянии отдельных представителей группы антидепрессантов и комбинированной терапии. Неясно, является ли возникновение апатии на фоне приема СИОЗС резидуальным симптомом депрессии (апатия как симптом), или оно представляет собой следствие приема антидепрессанта (апатия как синдром). Синдром, по-видимому, связан с дозированием СИОЗС, причем более высокие дозы с большей вероятностью вызывают поведенческое и/или эмоциональное состояние апатии. Синдром СИОЗС-индуцированной апатии может быть полностью разрешим либо снижением дозы, либо прекращением действия индуцирующего агента [7].

Апатия – поведенческий синдром, характеризующийся снижением интереса, мотивации или инициации действия. Согласно определению R. Marin, апатия – «синдром, при котором существует первичное отсутствие мотивации, которое не связано с когнитивными нарушениями, эмоциональным расстройством или сниженным уровнем сознания» [8]. В свою очередь, S. Reinblatt и M. Riddle подчеркивают, что отсутствие мотивации при апатии не может быть результатом седации или депрессивных симптомов [7].

Широкомасштабные эпидемиологические исследования по данной проблеме в настоящее время отсутствуют. Согласно исследованию M. Bolling и R. Kohlenberg, проведенному на основе полуструктурированного телефонного интервью, примерно 20% из 161 пациента, которому был назначен СИОЗС, сообщили об апатии и 16,1% описали «потерю амбиций» [9]. По данным M. Fava, у трети пациентов, принимавших СИОЗС, была обнаружена апатия, у 40% – потеря мотивации [10].

Начало синдрома может быть как отсроченным, когда клинически может не наблюдаться появления безразличия в начале лечения СИОЗС, так и острым [11]. По мнению некоторых исследователей, СИОЗС-индуцированная апатия нередко ассоциирована с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией. Так, 80% пациентов с СИОЗС-индуцированной сексуальной дисфункцией имеют клинически значимое притупление эмоций. Результаты обследования по шкале интенсивности эмоций по C. Laukes (LEIS) показали, что пациенты, у которых развилась СИОЗС-индуцированная сексуальная дисфункция, описывали помимо прочего снижение способности испытывать эротические мечты, сексуальное удовольствие и потерю интереса к сексу [12].

Точного понимания механизма формирования анатомических изменений головного мозга при СИОЗС-индуцированной апатии на сегодняшний день нет. Предполагается, что причиной развития является повышение серотонинергической передачи в определенных нейрональных структурах: антидепрессанты группы СИОЗС через серотониновую систему влияют на активность в лобной доле или через систему префронтальной коры проецируют изменения в системах среднего мозга [13]. Помимо

этого, сообщалось о снижении после введения СИОЗС мозговой активности в вентральном стриатуме, медиальной, орбитофронтальной коре, связанных с системой вознаграждения и формирования аверсивных стимулов [14]. Hoehn-Saric предлагает модель, описывающую двойное воздействие СИОЗС на лобную кору – через серотонинергическую систему и через косвенную модуляцию дофаминергических систем среднего мозга, проецирующихся в префронтальную кору [15].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение структуры и выраженности апатии у пациентов с депрессией, получающих терапию СИОЗС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 30 пациентов с аффективными расстройствами, которые получали терапию СИОЗС более месяца.

Критериями включения являлись возраст от 18 до 50 лет, диагноз аффективного расстройства по МКБ-10 (F30–F39), или диагноз смешанного тревожного и депрессивного расстройства (F41.2), или диагноз «реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации» (F43) (депрессивный синдром), терапия препаратами СИОЗС не менее месяца.

Критериями исключения были наличие органических заболеваний головного мозга, черепно-мозговых травм, злоупотребление психоактивными веществами или зависимость от них, наличие острых соматических заболеваний или обострения хронических соматических заболеваний.

Медиана возраста группы составила 24 года, при этом минимальный возраст был 18 лет, максимальный – 49 лет.

В диагностической структуре преобладали рекуррентное депрессивное расстройство и смешанное тревожное и депрессивное расстройство (по 37% случаев), биполярное аффективное расстройство отмечалось у 13% пациентов, еще в 13% случаев были диагностированы расстройство приспособительных реакций (F43.2) и дистимия (F34.1).

Давность заболевания колебалась от нескольких месяцев до 26 лет и в среднем составила $6,5 \pm 2,3$ года.

Метод клинико-шкальной оценки включал применение визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) для оценки удовлетворенности лекарственной терапией, шкалы апатии Золотаревой А.А. [16], Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием программы StatTech v. 1.2.0 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q_1 – Q_3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна – Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью точного критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). В качестве количественной меры эффекта при сравнении относительных показателей нами использовался показатель отношения шансов с 95%-ным доверительным интервалом (ОШ; 95% ДИ).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

На момент обследования уровень тревоги составил $8,6 \pm 3,6$ балла, а уровень депрессии – $7,2 \pm 4,6$ балла по Госпитальной шкале, что свидетельствует о субклиническом уровне тревоге и отсутствии депрессии.

У 57% пациентов СИОЗС были стартовыми препаратами, 43% исходно принимали антидепрессанты других групп. Длительность курса приема СИОЗС в среднем составила 1,2 года. Длительность непрерывного приема последнего препарата из группы СИОЗС, если препараты менялись, в среднем составила $10,1 \pm 3,7$ месяца. Среди препаратов наиболее часто применялся сертралин (40,0%), на втором месте – флуоксетин (26,7%). Остальные антидепрессанты назначались заметно реже: пароксетин, флувоксамин, эсциталопрам, циталопрам (13,3%, 10,0%, 6,7% и 3,3% соответственно). 55,2% пациентов принимают СИОЗС в низкой дозе, 24% – в высокой дозе. Число случаев монотерапии антидепрессантом и число случаев комбинированной терапии не различались. 60% пациентов принимали СИОЗС менее двух лет. У большинства пациентов не менялись назначенные с начала терапии антидепрессанты из группы СИОЗС (83,3%).

На момент окончания исследования уровень апатии в 56,7% случаев соответствовал умеренной выраженности по шкале апатии ($24,2 \pm 7,6$ балла, 95% ДИ / $Q_1 - Q_3$ 21,4–27,1). Высокий уровень апатии выявлен у 20% пациентов.

Нарастание уровня апатии в процессе наблюдения согласно клинико-шкальной оценке установлено в 6,7% случаев. При этом субъективное ощущение появления апатии на фоне терапии СИОЗС выявлено у 23,3% пациентов, которые связывают ее непосредственно с приемом препаратов.

Формирование СИОЗС-индуцированной апатии согласно шкальной оценке наблюдалось на фоне флувоксамина и флуоксетина в рамках комбинированной терапии. Антидепрессанты в процессе терапии не менялись.

Среди пациентов, отметивших апатию при приеме СИОЗС, в равных соотношениях встречались средний и высокий уровни показателя. Пациенты в большинстве случаев принимали флуоксетин или флувоксамин, реже – сертралин и циталопрам, причем в 42,9% случаев – в рамках комбинированной терапии, без замены антидепрессанта в ходе лечения.

Таким образом, сертралин и циталопрам вызывали субъективное ощущение нарастания апатии, случаев объективно подтвержденной апатии выявлено не было. Терапия флувоксамином и флуоксетином сопровождалась субъективным и объективным нарастанием апатии. Пароксетин и эсциталопрам не вызывали апатии.

Установлена взаимосвязь субъективного ($p=0,013$), но не объективного ($p=0,181$) наличия апатии и вида антидепрессанта (точный критерий Фишера для многопольных таблиц).

Зависимости как объективно, так и субъективно регистрируемой частоты СИОЗС-индуцированной апатии от дозировки антидепрессанта не выявлено ($p=0,731$ и $0,279$ соответственно). Сопутствующая терапия на развитие апатии значимого влияния не оказала ($p=0,483$ и $1,0$ соответственно; ОШ=0,69; 95% ДИ 0,12–3,79).

Анализ субъективного изменения уровня апатии за время терапии СИОЗС в зависимости от длительности непрерывного приема СИОЗС показал, что развитие апатии отметили 7,7% пациентов с длительностью приема менее 1 года и 35,3% – с длительностью 1 год и более. Различий объективного показателя в этих группах сравнения

Число пациентов, удовлетворенных лекарственной терапией, в зависимости от наличия СИОЗС-индуцированной апатии

Number of patients satisfied with drug therapy, depending on the presence of SSRI-induced apathy

Показатель	Апатия при терапии СИОЗС	Число пациентов, удовлетворенных лекарственной терапией (%)	95% ДИ / Q_1-Q_3	p
Объективно (по шкале апатии)	Отсутствие	75	65–95	0,033*
	Наличие	32	31–34	
Субъективно	Отсутствие	80	70–98	0,009*
	Наличие	60	32–68	

Примечание: * различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

не обнаружено – 7,7% и 5,9% соответственно. Шансы в группе « ≥ 1 года» были ниже в 1,33 раза по сравнению с группой « < 1 года», различия шансов не были статистически значимыми (ОШ=0,75; 95% ДИ 0,04–13,24). Шансы в группе показателя « ≥ 1 года» были выше в 6,55 раза по сравнению с группой показателя « < 1 года», различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ 0,68–63,33).

Установлена зависимость субъективного, но не объективного развития апатии от длительности непрерывного приема последнего антидепрессанта из группы СИОЗС ($p=0,025$) (точный критерий Фишера). Шансы в группе показателя « ≥ 1 года» были выше в 1,33 раза по сравнению с группой показателя « < 1 года», различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ 0,08–23,54). Шансы в группе показателя « ≥ 1 года» были выше в 13,71 раза по сравнению с группой показателя « < 1 года», различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ 1,38–136,21).

Субъективное появление апатии на фоне терапии СИОЗС обнаружили 5,9% пациентов с длительностью последнего курса терапии менее 1 года и 46,2% – с длительностью последнего курса терапии 1 год и более.

Объективного изменения случаев апатии в зависимости от замены препарата СИОЗС не установлено. Шансы субъективного ощущения появления апатии в группе замены СИОЗС были ниже в 1,26 раза по сравнению с группой «СИОЗС не менялись», различия шансов не были статистически значимыми (ОШ=0,79; 95% ДИ 0,07–8,52).

Удовлетворенность лекарственной терапией по ВАШ выявлена у 75% пациентов (95% ДИ / Q_1-Q_3 65–94). При сопоставлении удовлетворенности лекарственной терапией в зависимости от наличия СИОЗС-индуцированной апатии по шкале апатии и согласно самооценке пациентов установлены значимые различия ($p=0,033$ и 0,009 соответственно) (U-критерий Манна – Уитни). При наличии апатии число пациентов, удовлетворенных терапией, значительно ниже, чем среди пациентов без апатии (см. таблицу). При отсутствии СИОЗС-индуцированной апатии по шкале апатии уровень удовлетворенности составил 75 баллов, а при наличии – 32 балла по ВАШ. При отсутствии СИОЗС-индуцированной апатии согласно самооценке пациентов уровень удовлетворенности составил 80 баллов, а при наличии – 60 баллов по ВАШ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень депрессии и тревоги на момент обследования свидетельствует об эффективности терапии СИОЗС в отношении депрессии и тревоги. Тем не менее

уровень апатии составил $24,2 \pm 7,6$ балла, что соответствует умеренно выраженной апатии. Важно отметить, что апатия, связанная с терапией СИОЗС, чаще выявлялась на основании самооценки пациентов (23,3%), чем на основании результатов шкальной оценки (примерно 7%). Эти данные могут быть обусловлены, с одной стороны, недостаточной чувствительностью и неспецифичностью использованной шкалы в отношении СИОЗС-индуцированной апатии или, с другой стороны, отражением в жалобах пациентов отсутствия восстановления позитивных эмоций после перенесенной депрессии.

Установлена зависимость субъективного наличия апатии от вида СИОЗС, при этом сертралин показал низкую способность вызывать СИОЗС-индуцированную апатию, что может быть связано с его умеренным ингибированием обратного захвата дофамина в дополнение к серотонинергической активности [17], а флуоксетин вызывал субъективное увеличение апатии в 37,5% случаев, независимо от дозы препарата СИОЗС.

В данном исследовании не было обнаружено статистически значимой зависимости появления апатии от дозы препарата, что противоречит некоторым данным [3]. Однако, исходя из этих предварительных данных, можно предположить неэффективность такой стратегии преодоления СИОЗС-индуцированной апатии, как снижение (титрация) дозы препарата, при условии эффективности в отношении депрессивной симптоматики [13]. С учетом отсутствия зависимости апатии от замены антидепрессанта на другой СИОЗС, такая стратегия также представляется малоперспективной [12].

Не выявлено влияния на СИОЗС-индуцированную апатию сопутствующей терапии, продолжительности непрерывной терапии СИОЗС, однако установлена зависимость субъективной апатии от длительности непрерывной терапии последним антидепрессантом из группы СИОЗС. Полученные результаты позволяют предположить, что непрерывный прием более года одного антидепрессанта из группы СИОЗС ассоциирован с развитием апатии. Продемонстрировано, что СИОЗС-индуцированная апатия снижает удовлетворенность пациентов лечением. В доступной литературе сведений по этим вопросам не найдено.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования свидетельствуют в пользу существования СИОЗС-индуцированной апатии [18]. По нашим данным, при оценке этого феномена целесообразно учитывать самооценку пациентов, особенно с учетом заметного влияния субъективно выявляемой апатии на удовлетворенность лечением. Полученные данные говорят об актуальности разработки подходов к диагностике и превенции СИОЗС-индуцированной апатии как значимом факторе, влияющем на качество ремиссии депрессии и удовлетворенность пациентов лечением депрессии.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Scull A. (ed.) *Cultural sociology of mental illness: An A-to-Z guide*. (Vols. 1–2). SAGE Publications, Inc. 2014. Available at: <https://dx.doi.org/10.4135/9781483346342>
2. Gould S., Friedman L.F. Something startling is going on with antidepressant use around the world. *Business Insider*. 2016;25. Available at: <http://www.businessinsider.com/countries-largest-antidepressantdrug-users-2016-2>

3. Sansone R.A., Sansone L.A. SSRI-induced indifference. *Psychiatry (Edgmont)*. 2010;7(10):14.
4. Opbroek A., Delgado P.L., Laukes C. Emotional blunting associated with SSRI-induced sexual dysfunction. Do SSRIs inhibit emotional responses? *Int J Neuropsychopharmacol*. 2002;5:147–151.
5. Price J., Goodwin G.M. Emotional blunting or reduced reactivity following remission of major depression. *Medicographia*. 2009;31:152–156.
6. Price J., Cole V., Goodwin G.M. Emotional side-effects of selective serotonin reuptake inhibitors: qualitative study. *Br J Psychiatry*. 2009;195:211–217.
7. Reinblatt S.P., Riddle M.A. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced apathy: a pediatric case series. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2006;16:227–233.
8. Marin R.S. Apathy: a neuropsychiatric syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1991;3:243–54.
9. Bolling M.Y., Kohlenberg R.J. Reasons for quitting serotonin reuptake inhibitor therapy: paradoxical psychological side effects and patient satisfaction. *Psychother Psychosom*. 2004;73:380–385.
10. Fava M., Graves L.M., Benazzi F., Scalia M.J. A cross-sectional study of the prevalence of cognitive and physical symptoms during long-term antidepressant treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006;67:1754–1759.
11. Garland E.J., Baerg E.A. Amotivational syndrome associated with selective serotonin reuptake inhibitors in children and adolescents. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11:181–186.
12. Petrova N.N., Markin A.V. Apathy syndrome in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2020;120(1):111–117. (in Russian)
13. Barnhart W.J., Makela E.H., Latocha M.J. SSRI-induced apathy syndrome: a clinical review. *J Psychiatr Pract*. 2004;10:196–199.
14. McCabe C., Mishor Z., Cowen P.J. Diminished neural processing of aversive and rewarding stimuli during selective serotonin uptake inhibitor treatment. *Biol Psychiatry*. 2010;67:439–445.
15. Hoehn-Saric R., Harris G.J., Pearson G.D. A fluoxetine-induced frontal lobe syndrome in an obsessive compulsive patient. *J Clin Psychiatry*. 1991;52:131–3.
16. Zolotareva A.A. Approbation of a new Apathy Scale in psychiatric practice. *Medicinskaya psihologiya v Rossii: elektron. nauch. zhurn*. 2020;12(3). Available at: <http://mprj.ru>. (in Russian)
17. Padala P.R., Padala K.P., Majagi A.S., Dennis R.A., Sullivan D.H. Selective serotonin reuptake inhibitors-associated apathy syndrome: A cross sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;14(33):214–237.
18. Serretti A., Calati R., Goracci A., Di Simplicio M., Castrogiovanni P., De Ronchi D. Antidepressants in healthy subjects: what are the psychotropic/psychological effects? *Eur Neuropsychopharmacol*. 2010;20(7):433–453.