

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ АПАТИЯ: ОТ МЕХАНИЗМОВ К ЛЕЧЕНИЮ

О.С. Левин, А.Ш. Чимагомедова

Кафедра неврологии РМАНПО

В статье рассмотрены основные механизмы развития постинсультных нейропсихических осложнений — депрессии и апатии. Рекомендованы рациональные и эффективные схемы фармако-терапевтической коррекции для применения в клинической практике. Отмечен перспективный подход к лечению апатии и когнитивных нарушений сосудистого происхождения с назначением предшественников ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетона), объединяющего черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием. Рекомендуется включение в схемы комплексной терапии цитиколина (Нейпилепт) и Нейрокса, обладающих антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами.

Ключевые слова: постинсультная апатия, усталость, депрессия, комплексная фармакотерапия, холина альфосцерат, цитиколин, милнаципран, нейпилепт, церетон, нейрокс.

ВВЕДЕНИЕ

Инсульт — одна из важнейших проблем современной неврологии и медицины в целом, одна из основных причин смертности и инвалидизации в нашей стране. В последние годы всё большее внимание уделяют нейропсихиатрическим аспектам инсульта, инвалидизирующий потенциал которых едва ли уступает наиболее знаковым проявлениям инсульта, связанным с парезами. Наиболее изучена из нейропсихиатрических осложнений депрессия, которая возникает примерно у половины больных и оказывает негативное влияние на процесс восстановления функций после инсульта. Однако под маской депрессии у значительного числа этих больных скрывается, как правило, более тяжелая и резистентная к лечению апатия, выявлению и коррекции которой посвящена данная статья. Депрессия, которая возникает у 30–50 % пациентов и ухудшает функциональную и моторную реабилитацию, снижает прогноз выживаемости в несколько раз [20]. Первой линией для терапии депрессий, согласно современным стандартам, считаются СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина). Далее речь пойдет о состояниях, при которых предпо-

лагается эндогенный недостаток норадреналина и/или других медиаторов, а не только серотонина. Эти состояния, описываемые в международной литературе как постинсультная апатия, постинсультная усталость, могут проявляться как самостоятельно, так и быть в рамках депрессии у значительного числа больных, выявлению и коррекции которых посвящена данная статья.

АПАТИЯ

Апатия — это синдром снижения целенаправленного поведения и целенаправленного познания, сочетающийся с уплощением эмоций. Синдром апатии после инсульта встречается у 35 % пациентов и ассоциирован с худшими исходами и ухудшением качества жизни [25].

Под апатией понимают снижение мотивации и целенаправленного произвольного поведения, не связанное с угнетением сознания, когнитивными проблемами или эмоциональным дистрессом. Апатия описана при разнообразных нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, лобно-височная дегенерация, болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона), сосудистой патологии головного мозга, как хронической, так и острой, воспалительных заболеваниях нервной системы, черепно-мозговой травме. Апатия — важнейшая часть спектра аффективных нарушений, часто возникающая при органическом поражении головного мозга различной природы, которая остается недостаточно распознаваемой, но тем не менее оказывает важнейшее влияние на прогноз поражения головного мозга [8].

Сложность дифференциальной диагностики апатии и депрессии во многом объясняется тем, что апатия может быть не только самостоятельным аффективным синдромом, но и выступать как составная часть синдрома депрессии. И депрессия, и апатия проявляются негативными аффективными симптомами, психомоторной заторможенностью, астенизацией, уходом в себя, снижением интереса к окружающему [19].

Эти симптомы, которые врачи склонны интерпретировать как депрессию, часто служат основанием для назначения антидепрессантов. Однако в отличие от истинной депрессии апатия не только не реагирует на назначение антидепрессантов, даже в высоких дозах, но может даже ухудшаться

на фоне их применения. С другой стороны, изучение механизмов развития апатии открывает дорогу для поиска подходов в лечении апатического синдрома, что позволяет рассчитывать на улучшение исхода заболевания.

Существуют различные классификации апатии [9]:

- первичная/вторичная;
- эндогенная/экзогенно-органическая;
- псевдопатия (депрессия, правополушарный синдром, снижение критики, ангедония);
- апатия при ассоциированных состояниях (акинезия, абулия, игнорирование, хроническая усталость/астения, анозогнозия).

Метаанализ 26 публикаций, посвященных постинсультной апатии, включавших в общей сложности более 2000 больных, выявил признаки этого синдрома у 15–71 % пациентов. Показано, что апатия возникает одинаково часто при право- и левосторонних, ишемических и геморрагических поражениях. При этом отмечена корреляция с возрастом больных, наличием когнитивных нарушений и диффузным поражением белого вещества. Влияние на исход было вариабельно, однако четко показано, что отсутствие апатии через год является благоприятным показателем исхода инсульта.

Ранее считалось, что в отличие от депрессии апатия в меньшей степени связана с нейромедиаторными расстройствами. Экспериментальные и клинические данные последних лет указывают на важнейшую роль нейромедиаторных нарушений в патогенезе апатии, которые, однако, носят более сложный характер, чем при депрессии. Показано, что в развитии апатии важная роль может принадлежать одновременно дисфункции дофаминергической, серотонинергической, норадренергической и холинергической систем [18].

Если при болезни Паркинсона (БП) холинергическая функция доминирует над дофаминергической в области стриатума, то при апатии у пациентов с этим заболеванием в области базальных ганглиев и передней поясной коры складывается комбинированная недостаточность моноаминергических и холинергической систем [3, 12]. Возможно, что воздействие на каждую систему в отдельности не приносит того эффекта, который можно ожидать от комбинированной терапии. Наш опыт применения агонистов дофаминовых рецепторов у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, страдающих апатией, показывает отрицательные результаты. Ранее такой же отрицательный результат мы получили и у больных БП, особенно на развернутой и поздних стадиях заболевания. *Вместе с тем комбинированное назначение дофаминергических, серотонинергических, норадренергических*

и холинергических препаратов может быть важнейшим способом повышения эффективности терапии апатии. Также есть данные о том, что монотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) может ухудшить проявления апатии [27].

Одновременное повышение дофамина, серотонина, норадреналина и ацетилхолина может быть способом патогенетической терапии постинсультных пациентов, особенно с синдромом апатии или апатической депрессии.

Резистентность апатии к терапии в значительной степени объясняется тем, что в ее основе лежат не только нейромедиаторные расстройства, но и структурные повреждения, которые, прежде всего, затрагивают два фронтостриарных круга: орбитофронтальный и поясной (медиальный), важное участие в работе которых принадлежит передней поясной коре, ее связей с префронтальными отделами, базальными ганглиями, особенно с вентральным стриатумом [7]. Еще один важный аспект апатии объясняется ее тесной связью с дизрегуляторным когнитивным дефектом и социальными когнитивными функциями.

СИНДРОМ АПАТИИ ИЛИ АПАТИЧЕСКАЯ ДЕПРЕССИЯ?

Симптомы апатии могут проявиться как в рамках депрессивного расстройства, так и без депрессии в виде независимого синдрома. Согласно современной аминной концепции депрессии связь симптомов депрессии и недостатка медиаторов представлена ниже (рисунок). Жирным выделены симптомы апатии.

Апатия может быть как одним из симптомов депрессии, так и отдельным синдромом. При недостаточности критериев для постановки диагноза «большое депрессивное расстройство» и наличии симптомов апатии рассматривается синдромальный диагноз «апатия» (по МКБ-10: Деморализация и апатия R45.3).

Симптомы недостатка медиаторов серотонина и норадреналина



Рисунок. Связь дефицита серотонина/норадреналина и симптомы депрессии (по Nutt D)

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ УСТАЛОСТЬ

Американская кардиологическая ассоциация совместно с Американской ассоциацией по лечению инсульта опубликовали в 2017 г. рекомендации для пациентов, страдающих от постинсультной усталости. Распространенность синдрома постинсультной усталости высока и составляет 49 % (от 17 до 70 %). В 52 % случаев этот синдром является одним из проявлений депрессии, а в 18 % может сочетаться с синдромом апатии [9]. Отличается постинсультная усталость тем, что она не проходит после отдыха и может длиться годами. Иногда она является побочным эффектом лекарств (таких как бета-блокаторы). Описывается феномен «столкнуться со стеной» (hit the wall) — пациент чувствует себя бодрым, пока внезапно не развивается полное истощение. Рекомендуют планировать и дозировать нагрузки в зависимости от дневных пиков энергии, избегать шума, яркого света и чередовать их с регулярным отдыхом или дневным сном.

АПАТИЯ — «НЕ ДЕПРЕССИЯ»

В табл. 1 представлена сравнительная характеристика депрессии и апатии. Если депрессия представляет собой затейливое сочетание позитивных и негативных симптомов, при котором повышенная тревожность, чувство вины соседствуют с низкой самооценкой и угнетенным настроением, а ощущение жизненного краха исполнено большой жизненной силой, нередкими суицидальными намерениями, то апатия соткана преимущественно из негативных симптомов: безучастность, безволие, утрата интереса к окружающему и т.д.

ДИАГНОСТИКА

Для скрининга апатии применяются специальные шкалы, однако в условиях сниженной критики, свойственной многим пациентам, их

применение может быть неэффективным. Как показывает наш опыт, наиболее эффективно применение таких методов, как оценка эмоционального усиления памяти и распознавание эмоциональных состояний.

Во многих исследованиях подчеркнута связь между апатией и когнитивными функциями гораздо более значительная, чем связь между когнитивной сферой и депрессией. Соответственно, исследование аффективного статуса совместно с когнитивными нарушениями позволяет наиболее точно выявлять синдром апатии. Именно апатия устраняет влияние эмоционального фактора на функцию памяти — процессы запоминания и воспроизведения. Исследование эмоциональной памяти (память на эмоционально окрашенные события и стимулы и способность распознавания эмоциональных состояний) может быть хорошим методом изучения взаимосвязи когнитивных и аффективных процессов [2, 15].

Проведенное нами исследование у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями и БП, которое оценивало запоминание десяти эмоционально значимых слов в сравнении с десятью нейтральными словами, показало, что при наличии признаков апатии различия в воспроизведении эмоционально значимых и нейтральных слов не выявлялось. Более того, отмечена тенденция к более низкой величине показателей продуктивности и прочности запоминания эмоционально значимых слов по сравнению с нейтральными словами. Способность к распознаванию эмоциональных состояний у этих же групп больных определялась с помощью набора из 12 картинок, на которых были изображены лица людей с различными эмоциональными состояниями: счастье, радость, удовольствие, восхищение, удивление, спокойствие, безразличие, гнев и т.д. При этом испытуемым предлагалось расклассифицировать картинки по трем эмоциональным состояниям — нейтральному, положительному и отрицательному — и назвать эмоции. При наличии апатии чаще отмечалось ошибочное ранжирование и интерпретация изображенных

Таблица 1

Сравнительная характеристика депрессии и апатии

Признаки	Депрессия	Апатия
Характерные психопатологические симптомы	Угнетенное настроение, низкая самооценка, повышенная тревожность, раздражительность, агрессивность, самоизоляция, чувство вины, самобичевание, ощущение жизненного краха, чувство безнадежности, суицидальные мысли, соматические симптомы	Снижение мотивации, безучастность, утрата инициативы, утрата интереса к происходящему, притупление аффекта, безволие, снижение активности, самоизоляция, нарушение внимания, психомоторная заторможенность
Течение	Флуктуирующее	Стационарное или прогрессирующее
Когнитивные нарушения	Вариабельные	Дизрегуляторный синдром и др.
Эффект антидепрессантов	Положительный	Отсутствует или отрицательный
Когнитивная поведенческая терапия	Эффективна	Не эффективна

на картинке эмоциональных состояний с тенденцией к негативизации оценки.

Нейтральные эмоции чаще были отнесены к отрицательным, а положительные эмоции были расценены как нейтральные. Таким образом, дефект эмоционального распознавания больных с инсультом и БП был близок к аналогичному дефекту у больных с поражением правого полушария. В результате разобщения когнитивных и мотивационно-аффективных механизмов когнитивные функции при апатии теряют мотивационно-волевую и эмоциональную подпитку. С другой стороны, поведение пациента становится менее осмысленным, так как утрачивается способность контролировать его в зависимости от ситуации [13, 14].

Л.С. Выготский указывал на то, что в результате страдания аффективно-волевой сферы при так называемой «деменции побуждений» возникает страдание специфических человеческих областей мозга, что характеризуется нарушением динамически смысловых систем и переходов от динамики мышления к динамике действия и обратно. Этот вывод приложим к постинсультной апатии, в основе которой лежит лобная дисфункция и нарушение взаимодействия между фронтостриарными и лимбическими системами. Следствием выявленных аффективных нарушений может быть ограничение коммуникативных способностей больных. Этот эффект усиливается вследствие таких изменений личности, как пассивность, замкнутость, необщительность, что в конечном итоге ведет к ограничению социальных контактов и нарушению возможности восстановления функций.

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА АПАТИИ

Количественная оценка апатии имеет важное значение для определения прогноза как самой апатии, так и в целом органического поражения головного мозга [2]. Степени выраженности апатии выделяются с помощью 5-балльной шкалы:

- 0 — отсутствует;
- 1 — легкая апатия: снижение инициативы, социальных интересов, обычная активность сохранена, но для вовлечения в активность за границами рутины необходимы сверхусилия;
- 2 — умеренная апатия: осуществляет обычную активность, но не способен завершить ее;
- 3 — выраженная апатия: активность легко прерывается и не возобновляется даже при стимуляции;
- 4 — тяжелая апатия: нет интереса, не совершает никаких действий, даже при стимуляции, весь день сидит или лежит.

ЛЕЧЕНИЕ

Синдромально апатия может быть связана с дисфункцией основных восходящих нейромедиаторных систем, модулирующих активность фронтостриарных путей.

При этом разные симптомы могут в разной степени отражать дисфункцию той или иной системы. Ключевое значение может иметь сочетанное применение препаратов, действующих на моноаминергические и холинергические функции. Так, влияние поражения глубинных отделов белого вещества головного мозга может быть опосредовано разобщением между фронтальными отделами и базальными ганглиями, базальными отделами переднего мозга — ядром Мейнерта. Применение селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, например иксела 100 мг/сут, малых доз дофаминомиметиков (леводопа, пирибедил), ингибиторов холинэстеразы (донепезил, ривастигмин) и предшественников ацетилхолина, может быть эффективным средством коррекции апатии и улучшением результатов реабилитации больных.

Исходя из полиаминной теории, наиболее патогенетическим подходом в терапии апатии следует рассматривать комбинации препаратов, повышающих основные медиаторы ЦНС (норадреналин, серотонин, дофамин и ацетилхолин) и не дающих серьезных, в первую очередь метаболических и кардиальных, побочных эффектов.

Например, очень перспективна комбинация милнаципрана с предшественниками ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетон). Так, известно, что милнаципран повышает уровень серотонина и норадреналина в гипоталамусе, а также норадреналина, дофамина и серотонина в префронтальной коре [21], а Церетон способствует повышению синтеза ацетилхолина и фосфатидилхолина, стимулирует дозозависимое выделение ацетилхолина, улучшает синаптическую передачу и функцию рецепторов. Одновременно применение Церетона будет способствовать уменьшению когнитивных нарушений сосудистого происхождения.

Данные применения милнаципрана у постинсультных пациентов подтверждены в ряде рандомизированных клинических исследований. Так, в одном японском исследовании у пожилых (53–88 лет, $n = 12$) постинсультных пациентов с депрессией 70 % перешли в ремиссию после 6 недель терапии милнаципраном ($p = 0,0004$) в дозе 30–75 мг/сут [22]. По данным другого японского исследования милнаципран показал способность не только уменьшать симптомы депрессии у пожилых постинсультных пациентов, но и улучшать когнитивные функции по шкале MMSE в дозе 30–60 мг/сут с 21 до 24 баллов в среднем ($n = 18$; $p = 0,009$) [23].

Опубликованы интересные исследования, показавшие потенциальную способность антидепрессантов снижать смертность после инсульта [20]. При профилактическом применении у постинсультных пациентов лучшее превентивное антидепрессивное действие показал милнаципран (метаанализ в сравнении с флуоксетином, сертралином и эсциталопрамом) [20].

Оценка влияния милнаципрана на симптомы постинсультной апатии проводились также и в ФМИЦ им. В.А. Алмазова. Милнаципран значительно ($n = 40$; $p < 0,05$) улучшал уровень мотивации пациентов по Опроснику восстановления локуса контроля (Recovery Locus of Control) [24]. В табл. 2 представлены основные подходы к лечению апатии.

Таблица 2

Основные методы лечения апатии

Категории	Методы лечения
Норадренергические средства	Метилфенидат, Атомоксетин, Амантадин
Дофаминергические средства (D1c> D2)	Бромокриптин, Ротиготин, Амантадин, Мемантин, Селегилин, Леводопа, Бупропион
Холинергические средства	Ингибиторы холинэстеразы, предшественники ацетилхолина
Комбинации при резистентной апатии [26]	Милнаципран + литий, милнаципран + гормоны щитовидной железы, милнаципран + каберголин
Другие средства	Золпидем, нейротрофические средства
Немедикаментозные средства	ТКМС, психотерапия, ЭСТ

Одним из перспективных подходов к лечению апатии и когнитивных нарушений сосудистого происхождения является применение предшественников ацетилхолина, в частности холина альфосцерата (Церетона), объединяющего черты препаратов с нейромедиаторным (холинергическим) и нейрометаболическим (потенциально нейропротекторным) действием [6, 10, 16].

Предшественники ацетилхолина были первыми холиномиметическими средствами, которые стали применяться при когнитивных и аффективных нарушениях. Тем не менее клинические испытания предшественников ацетилхолина первого поколения — холина и фосфатидилхолина (лецитина) — оказались безуспешными (как в виде монотерапии, так и в комбинации с ингибитором холинэстеразы). Их неэффективность, возможно, объяснялась тем, что они способствовали повышению содержания ацетилхолина в мозге, но не стимулировали его высвобождение, а также плохо проникали через гематоэнцефалический барьер [17].

Препараты второго поколения (в том числе холина альфосцерат) лишены этого недостатка [1]. Холина альфосцерат, попадая в организм, расщепляется на холин и глицерофосфат. Благодаря быстрому повышению концентрации в плазме и электрической нейтральности холин, освобождаемый при распаде холина альфосцерата,

проникает через гематоэнцефалический барьер и участвует в биосинтезе ацетилхолина в мозге. В результате происходит усиление холинергической активности за счет увеличения синтеза ацетилхолина и его высвобождения.

Холиномиметическая активность холина альфосцерата человека подтверждена его стимулирующим влиянием на секрецию гормона роста. Кроме того, согласно экспериментальным данным, холина альфосцерат усиливает высвобождение ацетилхолина в гиппокампе крыс, улучшает память, нарушенную введением скополамина, восстанавливает маркеры холинергической передачи у старых крыс, оказывает нейропротекторное действие, улучшая выживаемость тканей. Последнее может объясняться действием освободившегося при распаде холина альфосцерата глицерофосфата, который способен активизировать синтез фосфолипидов мембраны нейронов и тем самым повышать пластичность мембран и поддерживать функцию рецепторного аппарата. Наряду с препаратами некоторых других групп (серотонинергическими антидепрессантами, малыми дозами леводопы), холина альфосцерат способен стимулировать активность прогениторных клеток в гиппокампе и субвентрикулярной зоне и процессы неонейрогенеза. В контролируемых клинических испытаниях показано, что холина альфосцерат может быть полезен при сосудистой и нейродегенеративной деменции, в том числе в комбинации с ингибиторами холинэстеразы и мемантином [4, 5, 11]. В исследовании [28] показано, что стимуляция холинергической нейротрансмиссии приводит не только к коррекции неврологических и когнитивных нарушений, но и к клинически значимому снижению выраженности тревоги и депрессии у пациентов с хронической ишемией мозга. Опыт применения Церетона у пациентов с функциональной астенией и апатией позволяет утверждать, что уже через неделю после начала терапии пациенты отмечают субъективное улучшение настроения, прилив сил, повышение мотивации, активацию внимания и скорости мышления, а также сообщают об улучшении работоспособности. Таким образом, Церетон в том числе может быть рекомендован в случаях, когда апатия сочетается с астенией и носит функциональный характер, а также в комплексной терапии постинсультной апатии.

В комплексном лечении апатии и когнитивных нарушений сосудистого генеза может быть рекомендован цитиколин (Нейпилепт) — природное эндогенное соединение, которое является промежуточным метаболитом в синтезе фосфатидилхолина — одного из основных структурных компонентов клеточной мембраны. Цитиколин обладает широким спектром действия — способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствует избыточному образованию свободных

радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза. При хронической гипоксии головного мозга цитиколин эффективен в лечении когнитивных расстройств, таких как ухудшение памяти, безынициативность, затруднения, возникающие при выполнении повседневных действий и самообслуживании. Повышает уровень внимания и сознания, а также уменьшает проявление амнезии, эффективен в лечении чувствительных и двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии.

Нейпилепт был исследован у пациентов трудоспособного возраста с функциональной астенией, в сочетании с апатией, снижением мотивации, тревогой и депрессией [29]. Препарат применялся в течение 30 дней *per os* 500 мг. Контрольная группа пациентов принимала витаминно-минеральные комплексы. По окончании месячного курса терапии было получено достоверное снижение выраженности астенических проявлений по шкале ШАС. Каждый 4-й пациент показал отсутствие астении. Также было получено достоверное снижение уровня депрессии по шкале Гамильтона. Это исследование дает возможность рассматривать препарат Нейпилепт как потенциальный препарат для терапии апатии у постинсультных пациентов в комплексной терапии. Назначение в составе схем комплексной терапии препарата Нейрокс, обладающего антиоксидантным и мембранопротекторным свойствами, может улучшить прогноз у пациентов в постинсультный период. Нейрокс имеет значительный опыт применения не только у пациентов с когнитивными нарушениями на фоне ХИМ, в том числе после инсульта, но и при астенических состояниях и тревожных расстройствах за счет механизма модуляции ацетилхолинового, ГАМК и бензодиазепинового рецепторного комплекса.

ВЫВОДЫ

Апатия после инсульта — распространенная патология, которая может развиваться как в рамках депрессивного расстройства, так и без депрессии. У постинсультных пациентов может возникать недостаток циркуляции основных медиаторов ЦНС, включающий в себя серотонин, норадреналин, ацетилхолин и дофамин. Одновременное восстановление уровня циркуляции всех 4 медиаторов может быть рассмотрено как перспективная патогенетическая терапия. Одним из примеров такой комбинации может стать комбинация низких доз милнаципрана (от 25–50 мг/сут) и Церетона. В комплексной терапии апатии в сочетании с когнитивными нарушениями сосудистого генеза рекомендовано использовать такие препараты, как Нейрокс и Нейпилепт.

Литература

1. Amenta F, Carotenuto A, Fasanaro AM, Rea R, Traini E. The ASCOMALVA (Association between the Cholinesterase Inhibitor Donepezil and the Cholinergic Precursor Choline Alphoscerate in Alzheimer's Disease) Trial: Interim Results after Two Years of Treatment // *Journal of Alzheimer's Disease* 2014; 42 (3): S281–S288.
2. Bech P, Lunde M, Lauritzen L, Straaso B, Lindberg L, Vinberg M, et al. The diagnostic apathia scale predicts a dose-remission relationship of T-PEMF in treatment resistant depression // *Acta Neuropsychiatr* 2015 Feb; 27 (1): 1–7.
3. Caviness JN, Lue L, Adler CH, Walker DG. Parkinson's disease dementia and potential therapeutic strategies // *CNS Neurosci Ther*. 2011; 17: 32–44.
4. Dixon CE, Ma X, Marion DW. Effects of CDP-choline treatment on neurobehavioral deficits after TBI and on hippocampal and neocortical acetylcholine release // *J Neurotrauma*. 1997; 14: 161–169.
5. Gallelli L. Choline alphoscerate pharmacology and its role in the treatment of cognitive impairment related to neurological disorders // *Funct Neurol*. 2011; Suppl: 1–7.
6. Jones RW. Have cholinergic therapies reached their clinical boundary in Alzheimer's disease? // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2003; 18: S7–S13.
7. Levy R. Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits // *Cereb Cortex* 2005 Oct 5; 16 (7): 916–28.
8. Marin RS. Apathy: a neuropsychiatric syndrome // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1991; 3 (3): 243–54.
9. Marin RS. Differential diagnosis and classification of apathy // *Am J Psychiatry* 1990 Jan; 147 (1): 22–30.
10. Parnetti L, Mignini F, Tomassoni D, Traini E, Amenta F. (2007) Cholinergic precursors in the treatment of cognitive impairment of vascular origin: Ineffective approaches or need for reevaluation? // *J Neurol Sci*. 2007; 157: 264–269.
11. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, Patterson C, Cowan D, Levine M, Booker L, Oremus M. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline // *Ann Intern Med*. 2008; 4; 148 (5): 379–397.
12. Robert G, Le Jeune F, Lozachmeur C, Drapier S, Dondaine T, Peron J, et al. Apathy in patients with Parkinson disease without dementia or depression A PET study // *Neurology* 2012; 79 (11): 1155–60.
13. Robert P, Onyike CU, Leentjens AFG, Dujardin K, Aalten P, Starkstein S, et al. Proposed

- diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders // *Eur Psychiatry* 2009 Mar; 24 (2): 98–104.
14. Roman GC. Vascular dementia: Distinguishing characteristics, treatment, and prevention // *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: S296-S304.
 15. Starkstein SE, Leentjens AFG. The nosological position of apathy in clinical practice // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 Oct 1; 79 (10): 1088–92.
 16. Tayebati SK, Amenta F. Choline-containing phospholipids: relevance to brain functional pathways // *ClinChem Lab Med.* 2013; 51: 513–521.
 17. Tomassoni D, Avola R, Mignini F, Parnetti L, Amenta F. Effect of treatment with choline alfoscerate on hippocampus microanatomy and glial reaction in spontaneously hypertensive rats // *Brain Res.* 2006; 1120 (1): 183–190.
 18. Trabucchi M, Govoni S, Battaini F. Changes in the interaction between CNS cholinergic and dopaminergic neurons induced by L-α-glycerylphosphorylcholine, a cholinomimetic drug // *Farmacologia Sci.* 1986; 41: 325–334.
 19. Uher R, Perlis RH, Henigsberg N, Zobel A, Rietschel M, Mors O, et al. Depression symptom dimensions as predictors of antidepressant treatment outcome: replicable evidence for interest-activity symptoms // *Psychol Med* 2012 May; 42 (05): 967–80.
 20. Robinson R., Jorge R. 2016 Post-Stroke Depression: A Review // *Jorge Am J Psychiatry* 173: 3.
 21. Yamauchi M, Imanishi T, Koyama T. A combination of mirtazapine and milnacipran augments the extracellular levels of monoamines in the rat brain // *Neuropharmacology.* 2012 Jun; 62 (7): 2278–87.
 22. Kimura M, Kanetani K, Imai R, Suzuki H, Isayama K, Endo S. Therapeutic effects of milnacipran, a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor, on post-stroke depression // *Int Clin Psychopharmacol.* 2002 May; 17 (3): 121–5.
 23. Sato S, Yamakawa Y, Terashima Y, Ohta H, Asada T. Efficacy of milnacipran on cognitive dysfunction with post-stroke depression: preliminary open-label study // *Psychiatry Clin Neurosci.* 2006 Oct; 60 (5): 584–9.
 24. М.Л. Чухловина, А.А. Чухловин. Оценка клинических проявлений и лечения постинсультной депрессии у пациентов молодого возраста, перенесших ишемический инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2018; 3.
 25. van Dalen JW, Moll van Charante EP, Nederkoorn PJ, van Gool WA, Richard E. Poststroke apathy // *Stroke.* 2013 Mar; 44 (3): 851–60.
 26. Higuchi T, Briley M Japanese experience with milnacipran, the first serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor in Japan // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007 Feb; 3 (1): 41–58.
 27. Sansone RA, Sansone LA SSRI-Induced Indifference // *Psychiatry (Edgmont)* 2010; 7 (10): 14–18.
 28. Пизова Н.В. Опыт применения церетона у больных с хронической ишемией головного мозга и умеренными когнитивными расстройствами // *Журнал неврологии и психиатрии* 2014; 12: 88–93.
 29. Шутеева Т.В. Функциональная астения у пациентов молодого возраста: современные способы коррекции // *PMЖ* 2018; 11.

POST-STROKE APATHY: FROM MECHANISMS TO TREATMENT

O.S. Levin, A.Sh. Tchimagomedova

Department of neurology medical Academy of postgraduate education

The article describes the main mechanisms of development of complications post-stroke neuropsychiatric disorders — depression and apathy. Rational and effective schemes of pharmacotherapeutic correction are recommended for use in clinical practice. A promising approach to the treatment of apathy and cognitive impairment of vascular origin with the appointment of precursors of acetylcholine, in particular choline alfoscerate (Cereton), which combines the features of drugs with neurotransmitter (cholinergic) and neurometabolic (potentially neuroprotective) action. Recommended the inclusion in the scheme of complex therapy of citicoline (Napilap) and Naroka with antioxidant and membrane-protective properties.

Keywords: post-stroke apathy, fatigue, depression, complex pharmacotherapy, choline alfosceratus, citicoline, milnacipran, napilap, cereton, neurox.