

ПОСТИНСУЛЬТНАЯ ДЕПРЕССИЯ

В статье представлены данные литературы о распространенности постинсультной депрессии, причинах возникновения, патогенезе, особенностях клинической картины и диагностики заболевания. Показано негативное влияние на процесс реабилитации после инсульта, качество жизни, соматическое здоровье больных, повышение риска смертности при возникновении депрессии у пациента, перенесшего инсульт.

Обоснованы преимущества антидепрессантов из группы СИОЗС в лечении постинсультной депрессии, приведены результаты рандомизированных клинических исследований (РКИ) о высокой безопасности, хорошей переносимости и эффективности сертралина. Обсуждаются возможности профилактики постинсультной депрессии.

Ключевые слова: постинсультная депрессия, маскированная депрессия, антидепрессанты СИОЗС, сертралин, терапия постинсультной депрессии.

**E.G. FILATOVA, MD, Prof., First Moscow State Medical University named after Sechenov
POST-STROKE DEPRESSION**

The article is a review of literature on the prevalence of post-stroke depression, its causes, pathogenesis, clinical patterns and diagnosis of the disease. Depression has a negative effect on the process of post-stroke rehabilitation, quality of life, physical health of patients and increases the risk of death in patients after stroke.

The advantages of SSRI antidepressants in the treatment of post-stroke depression are demonstrated; there are results of randomized clinical trials (RCTs) of high safety, tolerability and efficacy of sertraline. Options for prevention of post-stroke depression are discussed.

Keywords: post-stroke depression, masked depression, SSRI antidepressants, sertraline, post-stroke depression therapy.

Среди причин смертности инсульт занимает третье место по частоте после инфаркта миокарда и онкологических заболеваний. Инсульт также является наиболее частой причиной нарушения трудоспособности у людей среднего и пожилого возраста.

Важную роль в снижении смертности и инвалидизации от инсульта играют мероприятия, предотвращающие мозговую катастрофу: первичная и вторичная профилактика, а также эффективная реабилитация после инсульта. Профилактическая и реабилитационная терапия предполагают активное участие самого пациента в комплексе мероприятий по контролю факторов риска инсульта, изменению образа жизни, использованию мероприятий, направленных на уменьшение степени инвалидизации перенесших инсульт пациентов. Депрессия, возникающая и постинсультном периоде (постинсультная депрессия, ПД), оказывает негативное влияние на процесс реабилитации, качество жизни, соматическое здоровье больных, способствует манифестации сопутствующих психических заболеваний, прежде всего тревожных расстройств. ПД значительно ухудшает прогноз выживаемости: пациенты с ПД умирают в среднем в 3,5 раза чаще в течение 10 лет после инсульта, чем больные без симптомов депрессии. У пациентов с симптомами большой депрессии смертность в течение 15 мес. после инсульта в 8 раз выше, чем у больных без подобных симптомов [1, 8]. Таким образом, ПД является плохим прогностическим признаком и требует своевременной диагностики и лечения.

Взаимоотношения депрессии и инсульта обсуждались многими известными психиатрами и неврологами. Е. Kerpelin в 1921 г. писал, что депрессивное состояние возникает при атеросклеротическом поражении головного

мозга. По наблюдениям Е.Р. Bleuler, меланхолическое настроение после церебрального инфаркта может длиться месяцы, J. Babinski отмечал специфические эмоциональные нарушения при правополушарных поражениях. Термин ПД впервые предложен Labi в 1980 г. Широкое использование нейровизуализационных методов, объективизирующих аффективные и когнитивные нарушения методик у пациентов, перенесших инсульт, применение антидепрессантов в комплексной реабилитационной терапии подтвердили коморбидную связь депрессии с цереброваскулярной патологией.

Несмотря на всю важность своевременного выявления и лечения ПД, это состояние часто остается нераспознанным, и лишь в 10% случаев назначается адекватное лечение. По мнению ряда авторов, диагностика и лечение ПД остается одной из наименее исследованных тем [1].

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПД

По обобщенной оценке Hackett et al. [2], распространенность ПД составляет примерно 33%. Это на практике означает, что каждый третий больной, перенесший инсульт, имеет депрессию.

ПД чаще возникает у женщин. К факторам риска ее развития относят психические нарушения (в анамнезе тревога и/или депрессия), когнитивные нарушения и высокий уровень образования. Факторами риска ПД у мужчин является степень инвалидизации и нарушения социальной адаптации [1, 6].

У пациентов, перенесших инсульт, чаще отмечается депрессия легкой степени выраженности (77%), реже (20%) – средней степени тяжести, что носит название

малой депрессии и только в отдельных наблюдениях (не более 3%) – тяжелая депрессия («большая депрессия») [3]. Слабая или умеренная степень депрессивных расстройств, субсиндромальные депрессивные состояния, атипичные или соматизированные виды ПД значительно затрудняют диагностику. В таких случаях больные не жалуются на сниженное настроение. Депрессивные жалобы могут быть слабо представлены или скрыты за многочисленными мотивационными (нарушения сна и/или аппетита), соматическими (хроническая боль) и вегетативными проявлениями, которые в сознании больного не имеют ничего общего с депрессией.

Примерно у половины больных депрессия длится более полугода [3], при этом ее длительность зависит от локализации инсульта. В течение 6 мес. депрессивная симптоматика сохранялась у 82% пациентов с инсультом в бассейне средней мозговой артерии и только у 20% с очагом в вертебробазиллярном бассейне. Через 1 год симптоматика полностью регрессировала у всех больных с инсультом в вертебробазиллярном бассейне, но сохранялась у 62% пациентов, перенесших инсульт в бассейне средней мозговой артерии [4].

Частота ПД несколько отличается в остром, раннем и позднем восстановительном периоде инсульта. По данным A. Berg с соавторами, она максимальна в первые 3–6 мес. после инсульта, а затем уменьшается на 50% в год [5]. Из 100 больных, которых наблюдали в течение 18 месяцев с момента развития инсульта, в первые 2 месяца симптомы ПД обнаруживались у 46 человек, а через 1 год они впервые возникли лишь у 12 пациентов. ПД, развившаяся в первые 3 месяца после инсульта, называют ранней, она чаще наблюдается у женщин; поздней ПД в основном страдают мужчины [5]. В других исследованиях показано, что депрессия может появиться сразу после инсульта, но обычно возникает через несколько месяцев, пик заболеваемости приходится на 6–12-й месяцы с момента развития заболевания [1,6].

ПРИЧИНЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПД

В течение многих лет ПД трактовалась как эмоциональная реакция больного на перенесенное заболевание (инсульт), т. е. носила нозогенный характер. В формировании такого рода депрессивной симптоматики принимают участие ряд психологических, социальных, личностных и биологических факторов. Среди психических факторов следует отметить преморбидные особенности личности, а также отношение пациента к собственному заболеванию. Определенную роль играет семантика диагноза «инсульт» и опасность для жизни, с которой он ассоциируется. С депрессией после инсульта также связаны такие факторы, как речевые проблемы, социальная изоляция, плохое функциональное состояние. Так, хорошо известно, что ПД чаще развивается у пациентов, перенесших инсульт и оказавшихся в одиночестве или социальной изоляции, лишенных привычных контактов с коллегами по работе, членами своей семьи. Цереброваскулярная патология обуславливает значительное ограничение физической

активности пациента, что во многом определяется двигательным дефектом. Во многих исследованиях были отмечены выраженные корреляции степени выраженности депрессивных проявлений с уровнем повседневной физической активности пациентов. При этом было показано, что у больных с инсультом частота депрессии составляет 45% против 10% у пациентов с ортопедической патологией, имеющих сходную степень физической дезадаптации [1].

ПД может иметь органическую природу и определяться локализацией мозгового поражения. Большинство авторов в настоящее время полагают, что частота и выраженность депрессии значительно выше при локализации инсульта в лобной доле и базальных ганглиях левого полушария, чем при поражении других областей левого или правого полушария. При повреждении левого полушария возможно более раннее развитие депрессии. Также известно, что характер инсульта (геморрагический или ишемический) не имеет значения с точки зрения выраженности и частоты ПД [1, 8].

После сосудистой катастрофы может усугубиться и предшествующая инсульту психическая патология. Таким образом, инсульт может выступать в качестве провоцирующего депрессию фактора. В этой связи обсуждаются генетические предпосылки к развитию депрессии после инсульта. Отмечено, что у больных с ПД часто обнаруживаются изменения гена, ответственного за транспорт серотонина. Взаимодействие генетических и анатомических (повреждение определенных зон мозга при инсульте) факторов может играть ведущую роль в развитии депрессивного расстройства [9].

Анализируя причины депрессии у пациента, перенесшего инсульт, не следует также забывать, что депрессия может быть ответом на лекарственную терапию [8]. Медикаментозные средства, влияя на нейромедиаторные процессы в ЦНС, могут вызывать депрессию. Перечень этих препаратов велик (рис. 1), и многие из них используются при лечении цереброваскулярных заболеваний. Отмена или замена лекарственного препарата приводит в этих случаях к обратному развитию депрессивной симптоматики. Поэтому анализ проводимой фармакотерапии и динамики возникновения депрессивной симптоматики должен быть проведен в каждом отдельном случае.

Итак, ПД носит сложный характер. Она может возникать как реакция на болезнь (инсульт), т. е. являться нозо-

Рисунок 1. Лекарственные препараты, провоцирующие развитие депрессии

- Гипотензивные средства (резерпин и его производные, клинидин, метилдоп, некоторые бета-блокаторы и антагонисты кальция)
- Кортикостероиды
- Препараты с антиконвульсантным действием (клоназепам, барбитураты)
- Сердечные гликозиды из группы наперстянки, прокаинамид
- Антибиотики (цикloserин, гризеофульвин)
- Бензодиазепины при длительном применении

генной. Сосудистая катастрофа также может носить вторичный органический характер в результате поражения определенных областей головного мозга либо быть реакцией на проводимую лекарственную терапию. Кроме того, сосудистая катастрофа может играть роль пускового фактора у лиц с наследственно обусловленными депрессивными проявлениями. У ряда пациентов может иметь значение сразу несколько причин (рис. 2).

Рисунок 2. Причины депрессии у больных, перенесших инсульт

- Нозогенная депрессия (реакция на болезнь)
- Органическое поражение головного мозга
- Инсульт усугубляет имевшуюся ранее психическую патологию
- Эффект лекарственных препаратов
- Смешанные причины

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПД

В клинической картине ПД преобладают апатия, агедония (неспособность к ощущению удовольствия), мотивационные и вегетативные нарушения. Редко отмечаются психотические расстройства и симптомы ажитации. Как было сказано выше, ПД может протекать как в виде большой, так и чаще малой депрессии. Кроме того, характерен переход большой депрессии в малую, что редко отмечается у пациентов психиатрических клиник.

Наиболее часто ПД имеет форму астенической депрессии, для которой наряду со сниженным фоном настроения характерны явления общей слабости, раздражительности, слезливости, быстрой истощаемости, слабодушия. Кроме того, могут отмечаться психомоторная заторможенность, нарушение концентрации внимания, рассеянность, забывчивость, неспособность сосредоточиться. Характерным является сочетание сниженного фона настроения с множеством психосоматических и психовегетативных симптомов. У ряда пациентов жалобы на сниженный фон настроения вовсе отсутствуют, а в клинической картине преобладают психовегетативные симптомы. В таких случаях можно предполагать наличие атипичной, или маскированной, депрессии. Чаще всего больные предъявляют жалобы на несистемные головокружения в виде неустойчивости, головные боли по типу головных болей напряжения, ощущение тяжести в голове, боли в области сердца, шум или звон в ушах, а также сердцебиение, гипервентиляционные расстройства в виде нехватки воздуха, инспираторной одышки и др. Клиническое неврологическое и параклиническое обследование, как правило, не подтверждает связи перечисленных жалоб с основным заболеванием – инсультом и сопутствующими соматическими страданиями (ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертензия и др.). В таких случаях целесообразно проведение специального психологического тестирования пациента или превентивного лечения антидепрессантами. Наблюдение за динамикой перечисленных соматических

и вегетативных симптомов в течение суток (наличие выраженных суточных колебаний самочувствия с улучшением к вечеру), их связь с эмоциональным состоянием, усугубление в одиночестве и социальной изоляции, а также положительная динамика в результате психотерапевтического или психофармакологического лечения подтверждает наличие депрессии.

Депрессивной патологии после инсульта часто сопутствует тревога и фобические расстройства, в частности агорафобия. Пациенты боятся быть оставленными, часто появляется страх повторного инсульта, смерти. Известно, что в остром периоде инсульта преобладают тревожные нарушения, в то время как депрессия формируется позже. Женщины и более молодые пациенты особенно склонны к тревоге после инсульта.

После перенесенного инсульта депрессия и деменция часто отмечаются у одного и того же пациента. Отмечено, что при отсутствии депрессии в течение шести месяцев после инсульта у пациентов наблюдается улучшение показателей по краткой шкале оценки психического статуса, в то время как у пациентов с депрессией этого не происходит. Известно также влияние антидепрессантов на улучшение когнитивных функций у больных ПД. По-видимому, ПД и деменция имеют общие патогенетические механизмы и тесно связаны. Этот является важным фактором, который необходимо учитывать при разработке комплексных реабилитационных программ для больных с инсультом (рис. 3).

Рисунок 3. Клинические особенности постинсультной депрессии

- Астеническая депрессия
- Маскированная депрессия
- Тревожные и фобические расстройства в остром периоде
- Коморбидность депрессии и деменции

ДИАГНОСТИКА ПД

После инсульта особенно тяжело диагностировать депрессию при затруднении контакта с больным из-за афазии. Печальное выражение лица из-за слабости лицевой мускулатуры, насильственный плач при псевдобульбарном параличе, плач из-за эмоциональности или фрустрации, апатия при поражении правого полушария, а также утрата эмоционального звучания голоса при разговоре (апросодия) могут быть ошибочно приняты за депрессию.

Большие сложности могут также возникать и при психологическом тестировании пациентов, перенесших инсульт. Для диагностики ПД используются относительно простые диагностические тесты: шкалы Бека, Цунга, Гамильтона и др. Разработана специальная шкала для диагностики депрессивного расстройства у больного, перенесшего инсульт (Post stroke depression scale). К сожалению, ответы больных с проблемами общения и когнитивными нарушениями часто замедленны и неполны, поэтому ни один из методов не является достаточно чувствительным и специфичным, чтобы быть рекомендованным как

абсолютно достоверный для клинической практики. Зачастую врачу приходится ориентироваться на такие симптомы, как недостаточный эффект от реабилитационной терапии, снижение аппетита, снижение массы тела, плохой сон с ранними пробуждениями. Нередко требуется консультация психиатра или психолога, а также возможно назначение пробного курса терапии антидепрессантами.

ПАТОГЕНЕЗ ПД

Первой гипотезой, объясняющей возникновение депрессии после инсульта, была психогенная теория, согласно которой депрессия рассматривалась как психическая реакция на возникающий в результате заболевания физический недостаток. Так, было выявлено, что риск развития ПД коррелирует не столько с тяжестью инсульта, сколько с тяжестью функциональных ограничений (тяжестью психотравмирующей ситуации), которые он вызывает [10]. Кроме того, отмечено, что благоприятная обстановка вокруг больного в остром периоде инсульта (раннее начало реабилитационных мероприятий) снижает частоту депрессий [14].

В патогенезе ПД большое значение имеет снижение содержания моноаминов – серотонина и норадреналина. Поражение при инсульте серотонинергических путей, идущих от каудального и дорсального ядер шва к гипоталамусу, миндалевидному комплексу, полосатому телу, гиппокампу и коре больших полушарий, вызывает снижение уровня серотонина во многих отделах головного мозга. В определенной степени это подтверждается уменьшением содержания метаболитов моноаминов в цереброспинальной жидкости, а также изменением реактивности моноаминовых рецепторов в левой височной области. Наиболее распространена серотониновая гипотеза, и именно она подтверждена данными позитронной эмиссионной томографии [11]: у больных с поражением левого полушария в неповрежденном полушарии происходило повышенное связывание лиганда NMSP ([3-N-11 C]-метилспиперона) с серотониновыми рецепторами 2-го типа.

Наряду с моноаминовой теорией ПД, в последнее время все большее обоснование получает иммунно-биохимическая гипотеза, согласно которой инсульт вызывает повышенную выработку провоспалительных цитокинов (С-реактивного белка и провоспалительные цитокины – интерлейкин 1; 6; 8 и 18, фактор некроза опухолей), которые ингибируют индоламин-2,3-диоксигеназу (участвующую преимущественно в синтезе серотонина), тем самым тормозя синтез нейромедиаторов, а также вызывают нейропластические изменения в областях мозга, ответственных за возникновение депрессии (фронтальная кора, миндалина, гиппокамп) [12, 13].

ЛЕЧЕНИЕ ПД

В терапии ПД показали эффективность различные средства и методы: антидепрессанты, психостимуляторы, электросудорожная терапия (особенно при лекарственной непереносимости и тяжелой, рефрактерной к лече-

нию депрессии), транскраниальная магнитная стимуляция, когнитивно-поведенческая психотерапия.

Наиболее патогенетически оправданным является назначение антидепрессантов, что доказано во многих плацебо-контролируемых исследованиях [6, 7]. Использование антидепрессантов может улучшить не только эмоциональное состояние, но и когнитивные функции, привести к более быстрому и существенному восстановлению утраченных неврологических функций, улучшить качество жизни [7, 8].

Основным правилом при выборе антидепрессанта для пациента с неврологической патологией является хорошая переносимость и безопасность препарата. Назначение антидепрессантов пожилым больным, перенесшим инсульт, сопряжено с высокой вероятностью осложнений из-за имеющихся сочетанных заболеваний и приема других лекарственных средств [8]. Многим больным, перенесшим инсульт, не рекомендуется назначать трициклические антидепрессанты из-за их возможных побочных эффектов, обусловленных альфа1-адренергическим блокирующим (ортостатическая гипотензия), антихолинергическим (задержка мочи, запор, аритмия), гистаминергическим (седативное действие, ухудшение когнитивных функций) действием. Поэтому в настоящее время при ПД чаще используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина [8].

Метаанализ эффективности и переносимости 12 наиболее популярных антидепрессантов, проведенный в 2009 г., показал, что наилучшую переносимость имеют эсциталопрам и сертралин [15].

Сертралин – мощный специфический ингибитор обратного захвата серотонина. Сертралин избирательно угнетает обратный захват серотонина пресинаптической мембраной нейронов головного мозга и тромбоцитами. Подавление активности обратного захвата серотонина повышает серотонинергическую передачу. Хорошая переносимость препарата обусловлена очень слабым влиянием на обратный захват норадреналина и дофамина, он не обладает сродством к мускариновым (холинергическим), серотониновым (5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT₂), дофаминовым, гистаминовым, гамма-аминомасляным, бензодиазепиновым и адренергическим рецепторам; не ингибирует моноаминооксидазу. Сертралин обладает сбалансированным механизмом действия, не вызывая как стимулирующего, так и седативного воздействия. В отличие от трициклических антидепрессантов, характеризуется низким риском развития кардиотоксических реакций, что особенно важно у пациентов, перенесших инсульт; не увеличивает массу тела, а у некоторых пациентов она даже снижается. Начальный антидепрессивный эффект развивается в течение 7–14 дней регулярного приема препарата и достигает максимума через шесть недель.

Сертралин – наиболее хорошо изученный антидепрессант у пациентов с ИБС, а также у лиц пожилого возраста с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [16]. Он является, согласно заключению недавно опубликованного метаанализа, одним из самых эффективных антидепрессантов у пожилых [17]. Кроме того, это – единствен-

ный антидепрессант, последствия лечения которым кардиологических пациентов были прослежены на протяжении 10 лет. Результаты 10-летнего наблюдения за участниками исследования SADHART показали, что у пациентов с ремиссией депрессии наблюдалось значительное улучшение физических функций, социального функционирования и качества жизни [18]. Благоприятное влияние сертралина на сердечно-сосудистую систему обусловлено его антитромбоцитарным и противовоспалительным действием, улучшением функции эндотелия и угнетением активности симпатической нервной системы [19].

Эффективность и безопасность сертралина показана при ПД. Murray V et al. опубликовали результаты исследования 123 пациентов с ПД из 4 шведских инсультных центров. Была показана высокая эффективность сертралина в отношении как большой, так и малой депрессии и хорошая переносимость препарата [20].

Недавно опубликованы результаты российского исследования, целью которого являлось изучение особенности депрессивных расстройств и нарушений сна у пациентов в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта и оценка эффективности комплексной реабилитационной программы, включающей применение сертралина. В исследовании 109 пациентов в раннем восстановительном периоде было убедительно показано, что включение в реабилитационную программу пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, адекватной фармакотерапии с назначением сертралина (50–150 мг/сут) в комплексе с немедикаментозными методами лечения приводит к значительному улучшению реабилитационного прогноза и качества жизни пациента [21].

Учитывая высокую частоту депрессии у пациентов, перенесших инсульт, проводятся исследования, посвященные профилактике ПД. Результаты нескольких рандомизированных контролируемых исследований по профилактике ПД показали неоднозначные результаты. Palomäki et al. [22] использовали миансерин (60 мг) против плацебо в течение 18 месяцев и не получили достоверной разницы по частоте и интенсивности ПД. Rasmussen с соавторами проводили профилактику с помощью сертралина против плацебо 137 пациентам после инсульта без депрессии. В группе пациентов, получавших сертралин 12 месяцев, депрессия возникала реже (10%), чем в группе плацебо (30%), однако эти данные были статистически не достоверны из-за малого числа пациентов, окончивших исследование [23]. Almeida et al. [24] также проводили профилактику ПД с помощью сертралина в течение 24 недель и не получили достоверной разницы по сравнению с группой плацебо. Однако в исследовании с эсциталопрамом Robinson, где участвовало 176 пациентов без депрессии, было показано достоверно меньшее возникновение ПД в группе пациентов, принимавших антидепрессант [25].

Таким образом, ПД возникает почти у каждого третьего пациента, перенесшего инсульт, она плохо диагностируется и редко правильно лечится. Однако предупреждение и лечение депрессии может существенно улучшить процесс реабилитации и повысить качество жизни больного и даже уменьшить смертность от этого заболевания. Одним из наиболее часто используемых препаратов, показавших клиническую эффективность при ПД и – что наиболее важно – хорошую переносимость и безопасность, является сертралин.



ЛИТЕРАТУРА

1. Каннер А.М. Депрессия при неврологических заболеваниях. М.: Литтерра, 2007, 159 с.
2. Hackett ML, Yapa C, Parag V et al. Frequency depression after stroke: a systematic review of observational studies. *Stroke*, 2005, 36: 1330-40.
3. Скворцова В.И., Губский Л.В., Стаховская Л.В. и др. Ишемический инсульт. В кн.: Неврология, национальное руководство. Под ред. Е.И. Гусева, А.И. Коновалова, В.И. Скворцовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009: 593-615.
4. Starkstein SE, Robinson RG, Berther ML et al. Depressive disorders following posterior circulation as compared with middle cerebral artery infarcts. *Brain*, 1988, 11: 375-87.
5. Berg A, Palomäki H. Poststroke depression. An 18-month follow-up. *Stroke*, 2003, 34: 138-43.
6. Gaete JM, Bogousslavsky J. Post-stroke depression. *Exp Rev Neurother*, 2008, 8: 75-92.
7. Lökk J, Delbar A. Management of depression in elderly stroke patients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2010, 6: 539-49.
8. Вознесенская Т.Г. Депрессия при цереброваскулярных заболеваниях. *Неврол. нейропсихиатр и психосом.*, 2009, 2: 9-13.
9. Ramasubbu R, Tobias R, Buchan AM et al. Serotonin transporter gen promoter region polymorphism associated with post-stroke major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2006, 18: 96-9.
10. Landreville P, Desrosiers J, Vincent C, Verreault R, Boudreau V. BRAD Group. The role of activity restriction in poststroke depressive symptoms. *Rehabil Psychol*, 2009, Aug, 54(3): 315-322.
11. Mayberg HS, Robinson RG, Wong DF. PET imaging of cortical 52 receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression. *Am J Psychiatry*, 1988, 145: 937-945.
12. Pascoe MC, Crewther SG, Carey LM, Crewther DP. Inflammation and depression: why post-stroke depression may be the norm and not the exception. *International Journal of Stroke*, 2011, 6(2): 128-135.
13. Wang Q, Tang XN, Yenari MA. The inflammatory response in stroke. *J Neuroimmunology*, 2007, 184(1-2): 53-68.
14. Sorbello D, Dewey HM, Churilov L, Thrift AG, Collier JM, Donnan G, Bernhardt J. Very early mobilisation and complications in the first 3 months after stroke: further results from phase II of A Very Early Rehabilitation Trial (AVERT). *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(4): 378-383.
15. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Julian PT, Higgins JPT, Churchill R, Watanabe N, Nakagawa A, Omori IM, McGuire H, Tansella M, Barbui C. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet*, 2009, 373: 746-758.
16. Sheikh JI, Cassidy EL, Doraiswamy PM et al. Efficacy, safety, and tolerability of sertraline in patients with late-life depression and comorbid medical illness. *J Am Geriatr Soc*, 2004, 52: 86-92.
17. Thorlund K, Druyts E, Wu P et al. Comparative efficacy and safety of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors in older adults: a network meta-analysis. *J Am Geriatr Soc*, 2015, 63: 1002-1009.
18. Xiong GL, Fuzat M, Kuchibhatla M et al. Health status and depression remission in patients with chronic heart failure: patient-reported outcomes from the SADHART-CHF trial. *Circ Heart Fail*, 2012, 5: 688-692.
19. Serebruany VL, Glassman AH, Malinin AI et al. Platelet/endothelial biomarkers in depressed patients treated with the selective serotonin reuptake inhibitor sertraline after acute coronary events: the Sertraline Antidepressant Heart Attack Randomized Trial (SADHART) platelet substudy. *Circul*, 2003, 108: 939-944.
20. Murray V, von Arbin M, Bartfai A, Berggren AL et al. Double-blind comparison of sertraline and placebo in stroke patients with minor depression and less severe major depression. *J Clin Psychiatr*, 2005 Jun, 66(6): 708-16.
21. Костенко Е.В., Энеева М.Е., Бобырева С.Н. Антидепрессанты в комплексной терапии депрессивных расстройств и нарушений сна в постинсультном периоде. *Медицинский алфавит*, 2015, 2(19): 19-24.
22. Palomäki H, Kaste M, Berg A, et al. Prevention of poststroke depression: 1 year randomised placebo controlled double blind trial of mianserin with 6 month follow up after therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 66(4): 490-494.
23. Rasmussen A, Lunde M, Poulsen DL et al. A double-blind, placebo-controlled study of sertraline in the prevention of depression in stroke patients. *Psychosomatics*, 2003, 44(3): 216-221.
24. Almeida OP, Waterreus A, Hankey GJ. Preventing depression after stroke: results from a randomized placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatr*, 2006, 67(7): 1104-1109.
25. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ et al. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2008, 299(20): 2391-2400.