

Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации

Котов С.В., Исакова Е.В., Егорова Ю.В.

ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский
клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва
Россия, 129110, Москва, ул. Щепкина, 61/2, корп. 1

Инсульт является основной причиной инвалидности во взрослой популяции. Депрессия после инсульта выявляется у трети больных, затрудняя физическую реабилитацию, ухудшая функциональный исход, увеличивая показатели смертности. Вопрос использования антидепрессантов при лечении постинсультной депрессии на сегодняшний день окончательно не решен, нет единого мнения о наиболее оптимальном препарате. Препаратами выбора являются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, возможно использование трициклических антидепрессантов. Ряд клинических исследований свидетельствуют об эффективности селективных ингибиторов обратного захвата серотонина при лечении постинсультной депрессии, в том числе за счет механизмов, включающих повышение нейропластичности и стимуляцию нейрогенеза, другие опровергают их эффективность. В статье представлен клинический случай применения вортиоксетина в нейрореабилитации пациентки в раннем восстановительном периоде инсульта, показаны его безопасность и положительное влияние.

Ключевые слова: инсульт; нейрореабилитация; постинсультная депрессия; антидепрессанты.

Контакты: Сергей Викторович Котов; kotovsv@yandex.ru

Для ссылки: Котов СВ, Исакова ЕВ, Егорова ЮВ. Постинсультная депрессия и возможности антидепрессантов в повышении эффективности нейрореабилитации. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2020;12(6):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116

Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation

Kotov S.V., Isakova E.V., Egorova Yu.V.

*M.F. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow
61/2, Shchepkin St., Build. 1, Moscow 129110, Russia*

Stroke is a primary cause of disability among the adult population. Post-stroke depression is detected in one third of patients, making physical rehabilitation difficult, worsening a functional outcome, and increasing mortality rates. Whether antidepressants can be used to treat post-stroke depression has not been completely resolved today; there is no consensus on the most optimal drug. The drugs of choice are selective serotonin reuptake inhibitors; and tricyclic antidepressants can be used. A number of clinical trials suggest that selective serotonin reuptake inhibitors are effective in treating post-stroke depression, including those through mechanisms including those to increase neuroplasticity and to stimulate neurogenesis; others refute their efficacy. The paper describes a clinical case of a female patient using vortioxetine in her neurorehabilitation in the early stroke recovery period and shows the safety and positive effect of the drug.

Key words: stroke; neurorehabilitation; post-stroke depression; antidepressants.

Contact: Sergei Viktorovich Kotov; kotovsv@yandex.ru

For reference: Kotov SV, Isakova EV, Egorova YuV. Post-stroke depression and the abilities of antidepressants to enhance the effectiveness of neurorehabilitation. Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2020;12(6):110–116. DOI: 10.14412/2074-2711-2020-6-110-116

Инсульт является глобальной медико-социальной проблемой, представляя собой вторую по значимости причину смерти и третью по значимости причину скорректированных по инвалидности лет жизни [1]. Подавляющее число больных, перенесших инсульт, имеют неврологический дефицит, приводящий к ограничению трудоспособности, утрате функциональной состоятельности, без скидок на возраст, пол, национальность. Процесс восстановления, как правило, продолжается длительно, требуя значительных усилий и материальных затрат. Наряду

с имеющимися двигательными нарушениями после инсульта, которым на протяжении достаточно долгого времени в реальной клинической практике уделялось основное внимание при проведении реабилитационных мероприятий, последние десятилетия озабочивались изучением влияния высших психических функций, определению их места в процессе восстановления, пониманию координирующей роли в моделировании этапов функционального восстановления. Это позволило переосмыслить ведущие направления реабилитационных программ и оп-

ределить приоритеты, концентрируя усилия не только на восстановлении мышечной силы в паретичных конечностях, но и на изменении эмоционального состояния больного, его мотивационной направленности, тем самым способствуя формированию нового функционального статуса [2]. Поэтому при решении задач медицинской реабилитации, направленных на восстановление пациента после инсульта, помимо оценки имеющихся двигательных нарушений, очень важным является анализ когнитивных, а также аффективных расстройств, среди которых депрессия занимает особое место и, по данным эпидемиологических исследований, часто сопутствует инсульту. При этом «депрессивные» жалобы могут быть слабо представлены или скрыты за многочисленными мотивационными, соматическими и вегетативными проявлениями, которые в понимании больного никак не связаны с депрессией [3]. Постинсультная депрессия (ПД) была признана психиатрами еще более 100 лет назад, но контролируемые систематические исследования начались только после 1970 г., что связывают с наличием методологических сложностей их проведения, обусловленных демографическими особенностями обследуемых групп, проблемой выборки пациентов для проведения анализа [4]. Диагностика ПД может вызывать определенные затруднения, имеются объективные трудности вербального контакта при работе с пациентами с речевыми, когнитивными нарушениями, когда ответы больных могут быть отсрочены во времени, замедленны, неполны, что часто требует многократного повторения вопроса, при этом традиционно используемые клинические оценочные шкалы не всегда являются достаточно чувствительными и специфичными. Также в реальной клинической практике не всегда есть возможность оценки состояния больного специалистом-нейропсихологом, и очень часто врачу приходится ориентироваться на такие симптомы, как недостаточная эффективность реабилитационных мероприятий, снижение аппетита, массы тела, нарушение сна с ранними пробуждениями, колебания настроения в течение суток с улучшением самочувствия к вечеру. Поэтому, несмотря на свои разрушительные последствия, ПД часто вовремя не диагностируется и недостаточно эффективно лечится. Наличие ПД отмечено у 29–31% больных [5]. В ряде работ данный показатель варьирует от 39 до 52–55% [6, 7], но, как правило, авторы сходятся во мнении, говоря о депрессии примерно у каждого третьего из выживших.

Большое внимание к изучению проблемы ПД связано с ее неблагоприятным влиянием на многие аспекты жизни после перенесенного острого церебрального эпизода. ПД препятствует восстановлению после инсульта, отрицательно влияет на качество жизни, увеличивает употребление наркотиков и алкоголя, усиливает стресс для лиц, обеспечивающих уход, прогнозирует плохой контроль лечения сопутствующих заболеваний, а также может быть причиной неблагоприятного исхода, значимо снижая выживаемость [8–10]. ПД определена как важный самостоятельный фактор, способствующий повышению инвалидизации (около 15% ее увеличения) [11], показателей смертности [12], включая суицидальную смерть, которая, в сравнении с общей популяцией, отмечается чаще примерно в 2 раза [13].

Приводим клиническое наблюдение.

Пациентка Т., 68 лет, находилась на лечении в неврологическом отделении Московского областного научно-исследовательского клинического института (МОНКИ) с 08.01.2020 г. по 22.01.2020 г. с диагнозом: «Последствия перенесенного ишемического инсульта в вертебробазилярном бассейне на фоне гипертонической болезни 3-й стадии, 3-й степени, риск сердечно-сосудистых осложнений 4. Хроническая сердечная недостаточность IIА функционального класса по NYHA. Ишемическая болезнь сердца: диффузный кардиосклероз. Вестибуло-атактические нарушения. Дизартрия. Астеносиндромные нарушения». При поступлении пациентка предъявляла жалобы на слабость, головокружение, головную боль, нарушение речи, онемение левой половины тела, неустойчивость, шаткость при ходьбе, снижение памяти, повышение артериального давления (АД), потливость, снижение фона настроения, эмоциональную лабильность.

Согласно данным анамнеза заболевания по представленной медицинской документации, при внезапном развитии системного головокружения, шаткости, нарушения речи на фоне повышения АД пациентка была экстренно госпитализирована бригадой скорой медицинской помощи в больницу по месту жительства, где проходила лечение с диагнозом: «Ишемический инсульт в вертебробазилярном бассейне». По данным рентгеновской компьютерной томографии головного мозга: острое нарушение мозгового кровообращения по ишемическому типу в области правых отделов моста на фоне единичных мелкоочаговых изменений вещества головного мозга сосудистого генеза. Умеренная симметричная диффузная кортикальная атрофия. Кальциноз стенок внутренних сонных и позвоночных артерий в интракраниальных отделах.

По окончании острого периода инсульта пациентка была переведена в неврологическое отделение МОНКИ для проведения реабилитационного лечения.

Из анамнеза жизни: росла и развивалась в соответствии с возрастом. Перенесенные заболевания и операции: резекция нижнего полюса правой почки 05.12.2007 г. по поводу доброкачественного новообразования, хронический панкреатит, гипертоническая болезнь. Образование среднее специальное, работает мастером в хлебопекарне. Замужем, детей нет. Вредные привычки отрицает. Пациентка жалуется на шаткость, головокружение (несистемного характера), нарушение походки, координации, боязнь падения, изменение речи, снижение памяти, внимания, темпа мышления, плохое настроение и уныние. Со слов родственников, полностью себя обслуживает, пытается принимать участие в выполнении домашней работы, не справляется: мешают неустойчивость, нарушения координации движений, пациентка боится упасть, расстраивается, унывает, отмечает постоянную усталость и рассеянность.

Состояние пациентки при поступлении удовлетворительное: АД 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 70 уд/мин. Сознание ясное (15 баллов по шкале Глазго), пациентка активна. По органам и системам — без существенных отклонений. Неврологический статус: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Глазные щели равные (D=S). Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Форма и величина зрачков одинаковы с обеих сторон (D=S), зрачки правильной округлой формы. Акт конвергенции не нарушен. Прямая и содружественная фотореакции

живые, одинаковые ($OD=OS$). Реакция при конвергенции и аккомодации сохранена. Роговичные рефлексы сохранены, расстройств чувствительности на лице нет. Вкус сохранен, обоняние не нарушено. Лицо симметричное, мимические пробы выполняет удовлетворительно. Мягкое нёбо фонировано, глотание не нарушено. Рефлекс с мягкого нёба и задней стенки глотки сохранен, вызывается с обеих сторон ($D=S$). Язык по средней линии, движения языка не ограничены. Дизартрия. Сила мышц в руках $D=S=5$ баллов, в ногах $D=S=5$ баллов. Тонус в конечностях физиологический. Сухожильные и периостальные рефлексы с рук $D=S$, живые, коленные рефлексы $D=S$, снижены, ахилловы $D=S=abs$. Брюшные рефлексы отсутствуют. Патологических стопных знаков нет. Пальце-носовую и пяточно-коленную пробы выполняет неуверенно с промахиванием с двух сторон. В позе Ромберга неустойчива. Походка атактическая. Самостоятельно передвигается с опорой, при ходьбе использует на улице палочку, по отделению ходит, опираясь рукой о стену. Оценка по Шкале баланса Бера — 27 баллов. Болевая гемипарестезия слева. Тазовые функции контролирует. Нейропсихологическое исследование: в месте и времени, собственной личности ориентирована, критична, обращенную речь понимает полностью, собственная речь смазанная, замедленная, пациентка пытается подолгу подбирать слова, удобные для произнесения, делает паузу, чтобы правильно произнести. По Краткой шкале оценки психического статуса — 26 баллов, по Монреальской шкале когнитивной оценки (MoCA) — 24 балла, что свидетельствует об умеренном снижении когнитивных функций. Оценка по тесту Шульте: среднее время, затраченное на попытку, — 72,4 с; тест «Повторение цифр в прямом и обратном порядке» (субтест VI теста Д. Векслера): в прямом порядке может повторить цепочку из пяти цифр, в обратном — из трех; тест на фонетическую и сематическую речевую активность — 5 и 9 слов соответственно; тест «Символы и цифры»: за 90 с — 32 символа; тест «10 слов по Лурия»: после одного повторения — 2 слова, после двух — 3 слова, после трех — 4 слова, после четырех — 6 слов, после пяти — 7 слов, после шести — 9 слов, после 7–10 повторений — 10 слов, через 1 ч — 6 слов; тест Струпа: 1-я картинка (чтение названий цветов, черно-белая) — 66 с, 2-я картинка (называние цветов у цветных фигур) — 100 с (одна ошибка), 3-я картинка (называние цвета слова, которым оно написано, «цветные слова») — 173 с (шесть ошибок); оценка по тесту «Кубики Коса» — 28 баллов. Оценка по опроснику родственников о когнитивном снижении у пожилого человека (IQCODE) — 83 балла, что свидетельствует о возникновении когнитивных нарушений после инсульта. Фон настроения снижен, взгляд печальный, эмоционально лабильна, раздражительна, слезлива, на своем состоянии фиксирована. Согласно оценке по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS), у пациентки отмечается субклинически выраженная депрессия (уровень депрессии — 9 баллов), по шкале Бека для оценки депрессии у пациентки — легкая депрессия (10 баллов), по тесту на тревогу по шкале Бека — легкая тревога (8 баллов). Оценка по шкале Рэнкина — 2 балла. Индекс повседневной активности Бартел — 100 баллов. Оценка качества жизни по опроснику SF-36: физическое функционирование — 50, ролевое функционирование — 75, боль — 41, общее здоровье — 52, жизнеспособность — 60, социальное функционирование — 50, эмоциональное функционирование — 0, психологическое здоровье — 64.

Реабилитационное лечение включало проведение роботизированной механотерапии и циклических занятий, тренировок на стабильной платформе с биологической обратной связью по опорной реакции с использованием зрительного и слухового каналов обратной связи и с применением стандартных двигательных-когнитивных тестов. Когнитивные тренировки с использованием компьютерной программы, лечебной физкультуры, массаж, занятия с логопедом-нейропсихологом. Пациентка получала фармакотерапию с применением тромبوцитарных антиагрегантов, гипотензивных, гиполипидемических препаратов. Был назначен вортиоксетин 10 мг/сут для ежедневного приема в течение 6 мес.

При выписке у пациентки отмечались атактические нарушения, сохранялась шаткость, но уверенность при выполнении движений возросла, палочку использовала уже реже при ходьбе на улице между корпусами, старалась обходиться без средств дополнительной опоры. Оценка по шкале баланса Бера составляла 33 балла.

Через 2 мес во время визита пациентки в клинику была оценена динамика состояния. Со слов больной, лечение она переносила хорошо, нежелательных явлений не было. Отметила значительное улучшение общего самочувствия, повышение настроения, уменьшилось ощущение слабости, отсутствия сил, потливости, улучшились память и концентрация внимания, появилась уверенность при ходьбе, уменьшилась шаткость, ушло головокружение. Со слов родственников, пациентка стала более собранной, уменьшились жалобы на неспособность сосредоточиться, рассеянность, пациентка стала более оптимистична, активна. Речевые нарушения сохраняются (дизартрия), но речь стала менее смазанной, слова произносит более уверенно. Отмечен регресс атактических нарушений, пациентка стала более устойчива в позе Ромберга, увереннее выполняет координаторные пробы, периодически отмечается мимоподражание, чаще при волнении. Походка улучшилась. Ходит без палочки на улице и по дому, но медленно, старается не торопиться, еще сохраняются страх падения. Оценка по шкале баланса Бера — 42 балла. При оценке по шкале HADS у пациентки отмечалось уменьшение показателей уровня депрессии на 3 балла, возрастания показателя уровня тревоги не было выявлено. По шкале Бека для оценки депрессии отмечено снижение показателя на 3 балла, по шкале Бека для оценки тревоги — снижение на 3 балла. Оценка по Шкале Рэнкина — 1 балл. Оценка по опроснику SF-36: физическое функционирование — 70, ролевое функционирование — 100, боль — 72, общее здоровье — 72, жизнеспособность — 80, социальное функционирование — 75, эмоциональное функционирование — 100, психологическое здоровье — 84. При проведении повторного нейропсихологического тестирования также отмечена положительная динамика. Оценка по шкале MoCA составила 26 баллов; по тесту Шульте среднее время, затраченное на попытку, — 63,2 с; тест «Повторение цифр в прямом и обратном порядке» (субтест VI теста Д. Векслера): в прямом порядке может повторить цепочку из 6 цифр, в обратном — из 4; тест на фонетическую и сематическую речевую активность — 9 и 15 слов соответственно; тест «Символы и цифры» — 42 символа за 90 с; тест «10 слов по Лурия»: после одного повторения — 3 слова, после двух — 5 слов, после трех — 6 слов, после четырех — 7 слов, после пяти — 9 слов, после 6–10 повторений — 10 слов, через 1 ч — 7 слов; тест Струпа: 1-я картинка (чтение названий

цветов, черно-белая) — 55 с, 2-я картинка (называние цветов у цветных фигур) — 80 с (одна ошибка), 3-я картинка (называние цвета слова, которым оно написано, «цветные слова») — 130 с (две ошибки); оценка по тесту «Кубики Коса» — 36 баллов.

Обсуждение

В представленном клиническом случае отражены результаты лечения больной в раннем восстановительном периоде инсульта, с использованием нефармакологических методов, а также лекарственной терапии с применением препаратов, оказывающих влияние на этиопатогенетические факторы, и антидепрессант вортиоксетин в дозе 10 мг/сут. Как показано, изменилось не только эмоциональное состояние пациентки, наблюдались также восстановление когнитивных функций, регресс вестибуло-атактических нарушений, возросла двигательная активность и изменилось качество жизни больной. Улучшились все показатели, согласно данным опросника SF-36, включая не только эмоциональное функционирование, показатель общего здоровья и психического функционирования, но и жизнеспособность и физическое функционирование. При выписке после лечения уже была отмечена положительная динамика в виде регресса двигательных расстройств, которая прослежена и в дальнейшем. Через 2 мес, при повторном визите в клинику, было констатировано качественное изменение в состоянии пациентки, формирование совершенно другого функционального статуса, несмотря на сохраняющийся очаговый неврологический дефицит, безусловно, менее выраженный в сравнении с периодом госпитализации, связанный с перенесенным инсультом в вертебробазилярном бассейне: пациентка уже передвигается самостоятельно без дополнительной опоры, полностью себя обслуживает, достигла независимости в повседневной жизни, «когнитивно компенсирована», аффективные нарушения регрессировали, улучшилось качество жизни. В последующем пациентка продолжит прием назначенной ранее терапии, а также планируется проведение лечения вортиоксетином в дозе 10 мг/сут на протяжении 6 мес.

В результате комплексного нейрореабилитационного процесса был получен хороший лечебный результат у больной после инсульта, сложность ведения которой определяло, наряду с имеющимися двигательными нарушениями, наличие когнитивных расстройств и депрессии. Важным компонентом реабилитационной программы было включение в схему лечения препарата из группы антидепрессантов — вортиоксетина, что, на наш взгляд, способствовало достижению лечебного результата. Согласно данным одного из недавних метаанализов R.G. Robinson и R.E. Jorge [4], препараты данной фармакологической группы, помимо уменьшения симптомов депрессии, направлены на регресс когнитивных нарушений, они улучшают общее состояние больных, повышают выживаемость, снижают риск повторных острых церебральных эпизодов, определяют лучший результат при проведении реабилитационных мероприятий. Было выявлено влияние антидепрессантов за счет повышения нейропластичности и стимулирования нейрогенеза [14–16].

Назначение данного препарата пациентке после инсульта обосновано наличием имеющихся аффективных

нарушений, а также пониманием координирующей роли высших психических функций в процессе восстановления, модулирующей течение постинсультного периода. Сохранность когнитивных функций, эмоциональное состояние больного после инсульта имеют важнейшее значение для восстановления движений и функционирования организма в целом. Высшие психические функции определяют реабилитационный потенциал на всех этапах реабилитации. До середины прошлого века предполагалось, что изменения нейронов, создание новых нейрональных связей во взрослом мозге невозможно, однако в настоящее время исследования показывают, что нейрогенез, ангиогенез, синаптогенез у взрослого человека продолжают и головной мозг в ответ на повреждение создает новые нейрональные связи и изменяет уже имеющиеся для возможности адаптироваться к внешним условиям, узнавать и запоминать поступающую информацию, что определяется влиянием среды и особенностями генетической предрасположенности. С одной стороны, изменение эмоционального статуса больного после инсульта, когнитивное снижение определяют новые условия функционирования и включают каскад сложных патофизиологических изменений в организме, с другой — одновременно включаются процессы, направленные на адаптацию и восстановление утраченных функций, опосредованные через клеточные ответы в центральной нервной системе, включая диашиз, коллатеральный и регенеративный спраунтинг (возобновление роста пораженного аксона), синаптические изменения.

Изучению аффективных нарушений после инсульта и подходу к их коррекции посвящено много работ. Формирующаяся у больного ПД определяется, на сегодняшний день, как многофакторная и включает сочетание различных «нейробиологических дисфункций», вызванных ишемией, в контексте психосоциального дистресса. Исследования по проблеме ПД свидетельствуют о том, что это не просто психологический ответ на инвалидность. Биологические факторы, связанные с развитием ПД, включают нарушение мозгового кровотока, выработку нейротрансмиттеров и воспалительных цитокинов, генетические особенности [17]. Повреждение стриато-паллидо-таламо-кортикальных связей предполагает изменения моноаминергических нейротрансмиттерных систем. Значение имеет связь между нейровоспалительным ответом на развитие острого очагового поражения вещества головного мозга, включая активацию стрессорной реакции, опосредуемой гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой осью, и нарушением адаптивного ответа на фоне измененного энергетического метаболизма. В связи с этим выделяют ряд маркеров ПД, среди которых наиболее значимыми представляются нейровизуализационные, молекулярные и нейрофизиологические. Повреждения, затрагивающие лобно-подкорковые пути «регуляции эмоционального фона» (префронтальная кора, базальные ядра и таламус) преимущественно в левом полушарии, могут рассматриваться как маркеры нейровизуализации и предикторы ПД в течение по крайней мере одного года после инсульта. Дополнительно имеющиеся микрососудистые поражения головного мозга в виде лейкоареоза, «немых инфарктов» также увеличивают вероятность ПД. Спектр молекулярных биомаркеров включает пониженные концентрации мозгового нейротрофического

фактора в сыворотке; повышенные концентрации ранних маркеров воспаления (высокочувствительный С-реактивный белок, ферритин, неоптерин и глутамат), сывороточных провоспалительных цитокинов [фактор некроза опухоли α (ФНО α), интерлейкин 1 β (ИЛ1 β), ИЛ6, ИЛ18, интерферон γ (ИФН γ)], а также измененные соотношения провоспалительных/противовоспалительных цитокинов (ФНО α /ИЛ10, ИЛ1 β /ИЛ10, ИЛ6/ИЛ10, ИЛ18/ИЛ10, ИФН γ /ИЛ10). Кроме того, имеют значение снижение уровня витамина D в сыворотке крови, гиперкортизолемиа, генетические нарушения. Среди нейрофизиологических маркеров ПД, которые отражают нарушение восприятия и когнитивной обработки, выделяют такие показатели, как удлинение латентности потенциалов N200, P300 и N400, а также уменьшение амплитуды P300- и N400-потенциалов [18].

Представленная группа маркеров является на сегодняшний день важной для параклинического обоснования диагноза ПД, выяснения различных аспектов ее многофакторного патогенеза, при этом основным методом диагностики ПД, конечно же, остается классическое психиатрическое обследование. Кроме того, для скрининга используются оценочные клинические шкалы и опросники, включая шкалы Гамильтона, Бека, HADS, шкалу Монтоммери–Асберг, Цунга и др. Четкие критерии депрессии изложены в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), Диагностическом и статистическом руководстве по психическим расстройствам 5-го издания (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition, DSM-V).

Использование антидепрессантов в процессе нейрореабилитации после инсульта в настоящее время активно обсуждается в мировой литературе. В ряде клинических исследований показано, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) могут значительно улучшить восстановление [14–16]. Однако есть данные, не только отрицающие эффективность СИОЗС, но и свидетельствующие о небезопасности их применения, учитывая спектр побочных эффектов и повышенную летальность [19, 20]. Назначению антидепрессантов противопоставляются нефармакологические методы с использованием кардиореспираторной физической тренировки и транскраниальной стимуляции [21, 22], высокотехнологичные роботизированные подходы [23, 24], мультимодальная стимуляция [25]. Так, результаты крупного исследования FLAME показали, что флуоксетин ускоряет процессы восстановления функции движения [26], другие авторы также подтвердили его эффективность в достижении независимости в повседневной жизни, регрессе депрессивных расстройств через 3 мес [27]. При этом результаты исследования FOCUS показали, что флуоксетин, получаемый пациентами в течение 6 мес после инсульта, не влиял на функциональный исход, но уменьшал возникновение депрессии и увеличивал частоту переломов костей, в связи с чем авторы не рекомендуют использование флуоксетина ни для профилактики ПД, ни для содействия функциональному восстановлению [28]. Сопоставимую с СИОЗС эффективность при ПД показали и другие препараты, в частности дулоксетин [29]. В одном из недавних метаанализов сравнительной эффективности десяти антидепрессантов и плацебо пароксетин был признан лучшим выбором для лечения ПД [30]. Исследование

Z.F. Bai и L.Y. Wang [31] свидетельствовало о безопасности и эффективности применения сертралина.

Необходимо отметить, что до сих пор нет единого мнения об эффективности различных классов антидепрессантов для лечения ПД, и соответствующих исследований пока что недостаточно. Тем не менее на сегодняшний день предпочтение в профилактике и лечении ПД отдается СИОЗС, а также трициклическим антидепрессантам [4]. В «Руководстве по реабилитации для медицинских работников» Американской ассоциации кардиологов / Американской ассоциации по инсульту и восстановлению у взрослых они прописаны с указанием необходимости продолжения приема после выздоровления в течение по крайней мере 6 мес [32]. Однако, как известно, назначение трициклических антидепрессантов связано с развитием нежелательных явлений, обусловленных блокадой α 1-адренергических, холинергических, мускариновых, гистаминовых рецепторов. Серотонинергические антидепрессанты предпочтительны из-за их лучшего профиля безопасности, но в последние годы ведутся дискуссии о возможной связи между применением СИОЗС и повышенной смертностью, риском развития геморрагических осложнений [19, 20, 33]. Интересны исследования по оценке сравнительной эффективности таких антидепрессантов, как сертралин, нортриптилин, дулоксетин и др. [30], а также поколения новых антидепрессантов. Среди последних особенно внимания заслуживает вортиоксетин, который помимо антидепрессивного и анксиолитического действия характеризуется положительным влиянием на когнитивные функции [34]. Вортиоксетин селективно блокирует обратный захват серотонина пресинаптической мембраной, приводя к усилению серотонинергических влияний на центральную нервную систему. Кроме того, препарат связывается с серотониновыми рецепторами типов 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT3 и 5-HT7 и повышает уровень таких нейромедиаторов, как норадреналин, дофамин, глутамат и ацетилхолин, принимающих участие в регуляции когнитивных функций.

Таким образом, несмотря на имеющиеся противоречия в медицинском сообществе, антидепрессанты все больше привлекают внимание исследователей и клиницистов при проведении нейрореабилитации после инсульта, их назначают в схемы лечения off label, более того, они внесены в действующие рекомендации ряда профессиональных сообществ [32]. По мнению большинства экспертов, окончательной определенности нет, работа в данном направлении с целью поиска наиболее оптимальных препаратов и схем их назначения, безусловно, должна продолжаться. Следует учитывать, что появляются новые антидепрессанты, эффекты которых выходят за рамки ожидаемых результатов. Так, например, антидепрессант вортиоксетин продемонстрировал, помимо тимоаналептического (антидепрессивного) действия, отчетливый прокогнитивный эффект [31]. Представляется целесообразным проведение дальнейших контролируемых исследований новых препаратов, включая обязательное изучение вопросов безопасности, оптимальных доз, длительности лечения. Эти исследования дадут специалистам возможность определить реальные преимущества назначения новых антидепрессантов в реабилитационном процессе, а пациентам — надежду на достижение более высокого качества жизни.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Feigin VL, Forouzanfar MH, Krishnamurthi R, et al. Global and regional burden of stroke during 1990–2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [published correction appears in *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):218]. *Lancet*. 2014 Jan 18;383(9913):245–54. doi: 10.1016/s0140-6736(13)61953-4
2. Кадыков АС, Черникова ЛА, Шахпаронова НВ. Реабилитация неврологических больных. Москва: МЕДпресс-информ; 2009. 555 с. [Kadykov AS, Chernikova LA, Shakhparonova NV. *Reabilitatsiya neurologicheskikh bol'nykh* [Rehabilitation of neurological patients]. Moscow: MEDpress-inform; 2009. 555 p. (In Russ.)].
3. Филатова ЕГ. Постинсультная депрессия. *Медицинский совет*. 2017;(5):47–51. [Filatova EG. Post-stroke depression. *Meditsinskiy sovet*. 2017;(5):47–51 (In Russ.)].
4. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016 Mar 1;173(3):221–31. doi: 10.1176/appi.ajp.2015.15030363. Epub 2015 Dec 18.
5. Ayerle L, Ayis S, Wolfe CD, Rudd AG. Natural history, predictors and outcomes of depression after stroke: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 2013 Jan;202(1):14–21. doi: 10.1192/bjp.bp.111.107664
6. Hackett ML, Pickles K. Part I: frequency of depression after stroke: an updated systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Stroke*. 2014 Dec;9(8):1017–25. doi: 10.1111/ijss.12357. Epub 2014 Aug 12.
7. Боголепова АН. Роль нейротрофических факторов в развитии постинсультной депрессии. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23. [Bogolepova AN. The role of neurotrophic factors in the development of post-stroke depression. *Consilium Medicum*. 2019;21(2):18–23 (In Russ.)].
8. Kronenberg G, Katchanov J, Endres M. Poststroke-Depression: Klinik, Epidemiologie, Therapie, pathophysiologische Konzepte [Post-stroke depression: clinical aspects, epidemiology, therapy, and pathophysiology]. *Nervenarzt*. 2006;77(10):1176–85.
9. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, et al. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(2):e30–e43. doi: 10.1161/STR.0000000000000113
10. Hackett ML, Anderson CS, House A, Halteh C. Interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jul 16;(3):CD003689. doi: 10.1002/14651858.CD003689.pub3.
11. Paolucci S, Iosa M, Coiro P, et al. Post-stroke Depression Increases Disability More Than 15% in Ischemic Stroke Survivors: A Case-Control Study. *Front Neurol*. 2019 Aug 27;10:926. doi: 10.3389/fneur.2019.00926. eCollection 2019.
12. Yu S, Arima H, Bertmar C, et al. Depression but not anxiety predicts recurrent cerebrovascular events. *Acta Neurol Scand*. 2016;134(1):29–34.
13. Hong JP, Park S, Ahn SH, Kim JS. Factors associated with post-stroke suicidal death. *J Psychiatr Res*. 2018 Jan;96:135–7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.10.005. Epub 2017 Oct 7.
14. Chollet F, Rigal J, Marque P, et al. Serotonin Selective Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Oct 23;18(12):100. doi: 10.1007/s11910-018-0904-9
15. Kim JM, Stewart R, Kang HJ, et al. A longitudinal study of BDNF promoter methylation and genotype with poststroke depression. *J Affect Disord*. 2013 Jul;149(1–3):93–9. doi: 10.1016/j.jad.2013.01.008. Epub 2013 Feb 8.
16. Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018 Aug;32(8):1069–75. doi: 10.1177/0269215518777791. Epub 2018 May 21.
17. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018 Apr;184:131–44. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.11.005. Epub 2017 Nov 9.
18. Levada OA, Troyan AS. Poststroke Depression Biomarkers: A Narrative Review. *Front Neurol*. 2018 Jul 16;9:577. doi: 10.3389/fneur.2018.00577. eCollection 2018.
19. Hackam DG, Mrkobrada M. Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: a meta-analysis. *Neurology*. 2012 Oct 30;79(18):1862–5. doi: 10.1212/WNL.0b013e318271f848. Epub 2012 Oct 17.
20. Coupland C, Dhiman P, Morriss R, et al. Antidepressant use and risk of adverse outcomes in older people: population based cohort study. *BMJ*. 2011 Aug 2;343:d4551. doi: 10.1136/bmj.d4551
21. D'Anci KE, Uhl S, Oristaglio J, et al. Treatments for Poststroke Motor Deficits and Mood Disorders: A Systematic Review for the 2019 U.S. Department of Veterans Affairs and U.S. Department of Defense Guidelines for Stroke Rehabilitation. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 17;171(12):906–15. doi: 10.7326/M19-2414. Epub 2019 Nov 19.
22. Котов СВ, Исакова ЕВ, Шерешев В.И. Возможность коррекции эмоциональных и поведенческих нарушений у пациентов с инсультом в процессе реабилитационного лечения. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(4):26–31. [Kotov SV, Isakova EV, Shereshev V. Possibility of correction of emotional and behavioral disorders in patients with stroke during rehabilitation treatment. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(4):26–31 (In Russ.)].
23. Котов СВ, Исакова ЕВ, Зайцева ЕВ, Червинская АД. Способ реабилитации пациентов с постинсультными нарушениями. Патент на изобретение RU 2688723 C1, 22.05.2019. Заявка № 2018119363 от 25.05.2018. [Kotov SV, Isakova EV, Zaytseva EV, Chervinskaya AD. *Sposob reabilitatsii patsiyentov s postinsul'nymi narusheniyami*. Patent na izobretenie RU 2688723 C1, 22.05.2019. Zayavka № 2018119363 ot 25.05.2018 [Method for the rehabilitation of patients with post-stroke disorders. Invention patent RU 2688723 C1, 05/22/2019. Application No. 2018119363 dated 05.25.2018] (In Russ.)].
24. Котов СВ, Исакова ЕВ, Слюнькова ЕВ. Применение технологии нейроинтерфейс «Мозг – компьютер» + экзоскелет в составе комплексной мультимодальной стимуляции при реабилитации пациентов с инсультом. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2019;119(12–2):37–42. [Kotov SV, Isakova EV, Slyun'kova EV. Usage of brain – computer interface+exoskeleton technology as a part of complex multimodal stimulation in the rehabilitation of patients with stroke. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova*. 2019;119(12–2):37–42 (In Russ.)].
25. Зайцева ЕВ, Исакова ЕВ. Эффективность мультимодальной стимуляции при реабилитации пациента после ишемического инсульта. *Клиническая геронтология*. 2019;25(3–4):64–9. [Zaytseva EV, Isakova EV. The effectiveness of multimodal stimulation in the rehabilitation of a patient after ischemic stroke. *Klinicheskaya gerontologiya*. 2019;25(3–4):64–9 (In Russ.)].
26. Chollet F, Tardy J, Albuher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial [published correction appears in *Lancet Neurol*. 2011 Mar;10(3):205]. *Lancet Neurol*. 2011;10(2):123–30. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70314-8
27. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Nov 14;11(11):CD009286. doi: 10.1002/14651858.CD009286.pub2
28. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10168):265–74. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32823-X

29. Karaïskos D, Tzavellas E, Spengos K, et al. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci. Summer*. 2012;24(3):349-53. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110325
30. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7(8):e016499. doi: 10.1136/bmjopen-2017-016499
31. Bai ZF, Wang LY. Efficacy of sertraline for post-stroke depression: A systematic review protocol of randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Apr;98(16):e15299. doi: 10.1097/MD.00000000000015299
32. Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association [published correction appears in *Stroke*. 2017 Feb;48(2):e78] [published correction appears in *Stroke*. 2017 Dec;48(12):e369]. *Stroke*. 2016;47(6):e98-e169. doi: 10.1161/STR.0000000000000156
33. Huang J, Zhou FC, Guan B, et al. Predictors of Remission of Early-Onset Poststroke Depression and the Interaction Between Depression and Cognition During Follow-Up. *Front Psychiatry*. 2019 Jan 8;9:738. doi: 10.3389/fpsyt.2018.00738. eCollection 2018.
34. Frampton JE. Vortioxetine: A Review in Cognitive Dysfunction in Depression. *Drugs*. 2016 Nov;76(17):1675-82. doi: 10.1007/s40265-016-0655-3

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

11.07.2020/20.09.2020/25.09.2020

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья спонсируется компанией «Лундбек». Спонсор участвовал в разработке проекта исследования и поддержке исследовательской программы, а также принятии решения о представлении статьи для публикации. Конфликт интересов не повлиял на результаты исследования. Автор несет полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Автор принимал участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена автором.

This article has been supported by Lundbeck. The sponsor has participated in the development of the investigation project and supported the investigation program, as well as in the decision to submit the article for publication. The conflict of interest has not affected the results of the investigation. The author is solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. The author has participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by the author.

Котов С.В. <https://orcid.org/0000-0002-8706-7317>

Исакова Е.В. <https://orcid.org/0000-0002-0804-1128>

Егорова Ю.В. <https://orcid.org/0000-0003-3504-046X>