

Постинсультная депрессия: проблема выбора препарата-антидепрессанта

С.Г. БУРЧИНСКИЙ, к. мед. н.

/ГУ «Институт геронтологии
имени Д.Ф.Чеботарева»
НАМН Украины, Киев/

Резюме

Постинсультна депресія: проблема вибору препарату-антидепресанта

С.Г. Бурчинський

Останнім часом відмічається збільшення питомої ваги невротичних і соматогенних форм депресії, особливо у ангіоневрологічній практиці. У статті детально описано патоморфологічні механізми виникнення постінсультної депресії як складної полікомпонентної структурно-функціональної патології центральної нервової системи. Детально викладено основи сучасної фармакотерапії постінсультної депресії, зокрема зосереджена увага на застосуванні нового препарату тразодону, представника принципово іншої групи антидепресантів – AI33C/SARI (антагоніст-інгібітор зворотного захоплення серотоніну), який є представником нової групи мультифункціональних препаратів. Саме застосування подібних препаратів може суттєво розширити сучасні уявлення про можливості антидепресантів та вийти за межі стандартного вибору препаратів даної групи.

Ключові слова: постінсультна депресія, ангіоневрологія, антидепресанти, мультифункціональні препарати, тразодон, препарат Тритіко

Summary

Post-stroke Depression: how to Choose Antidepressant Medication

S.H. Burchynskyj

Lately, the share of neurotic and somatic types of depression, specifically in angioneurotic practice, increased significantly. The article describes pathomorphologic mechanisms of the development of post-stroke depression as complicated polycomponent structural and functional pathology of central nervous system. The author presents basics of up-to-date pharmacotherapeutic approaches toward post-stroke depression. In particular, the attention is paid to new medication called trazodone, which belongs to a distinct class of antidepressants referred to as serotonin-2 antagonist/reuptake inhibitors (SARIs) and is characterized by multifunctional action. The use of tarazodone and other drugs of this group might extend significantly up-to-date ideas on the potential of antidepressant drugs, and go beyond standard medication choices.

Key words: post-stroke depression, angioneurology, antidepressants, multifunctional medications, trazodone, Triftico

Одной из важнейших характеристик депрессивных расстройств на современном этапе является их выход за пределы психиатрической патологии, увеличение удельного веса невротических и соматогенных форм по сравнению с классическими эндогенными депрессиями (моно- и биполярными расстройствами) [6]. Так, в настоящее время доля непсихотических форм в общей структуре депрессивной патологии превышает 60% [2]. Именно этим обусловлен тот факт, что в последние годы все большее количество таких пациентов попадают в поле зрения не психиатра, а врача первичного звена – участкового терапевта или – в случае соматогенных депрессий – врачей других специальностей, но в большинстве своем – неврологов.

Установлено, что клиническая картина депрессии наблюдается у 50–65% пациентов, обращающихся к неврологам и врачам других специальностей. Однако правильный диагноз устанавливается в подобных случаях только у 0,5–4,5% пациентов [3]. Это означает, что невыявление (и, соответственно, отсутствие лечения) депрессий неизбежно приводит к чрезмерным затратам времени и средств, не говоря уже про такие аспекты, как потеря трудоспособности, возрастание риска суицидальных попыток,

хронизация депрессивного расстройства при его несвоевременном распознавании и лечении.

Особую актуальность в последнее время приобретает проблема депрессий в ангионеврологической практике. По данным различных авторов, депрессии встречаются у 35–75% пациентов с острыми и хроническими нарушениями мозгового кровообращения [26, 31]. На этом фоне важнейшее место в современной ангионеврологии отводится постинсультной депрессии (ПД).

Распространенность ПД, по различным данным, колеблется в пределах 26–60% [15, 19, 44], что связано с различными выборками пациентов, критериями диагностики, периодом наблюдения, психиатрической грамотностью врачей и т.д. При этом важно подчеркнуть, что ПД – это не «фоновое», второстепенное (с точки зрения многих неврологов) состояние по отношению к основной патологии – инсульту. Наличие ПД увеличивает длительность госпитализации, замедляет восстановление нарушенных неврологических функций, ухудшает качество жизни и повышает частоту летальных исходов у больных в течение последующих лет [5, 7, 13].

Развитие ПД значительно усложняет клиническую картину инсульта. В отличие от «первичной» или эндогенной депрессии,

которая может развиваться без взаимосвязи с внешними причинами, ПД возникает либо одновременно с неврологическими или другими психопатологическими проявлениями инсульта, либо некоторое время спустя. Поэтому ПД, переплетаясь с этими проявлениями, далеко не всегда поддается четкому вычленению из общей клинической картины заболевания. С другой стороны, некоторые симптомы инсульта могут имитировать отдельные проявления депрессии, создавая у врача ложное представление о наличии таковой у больного. Наконец, ПД может утяжелять или модифицировать основные симптомы инсульта (речевые, двигательные нарушения и др.), препятствуя их адекватной оценке [7, 8].

Следует подчеркнуть также частоту и значимость тревожной симптоматики в рамках депрессий, нередко достигающей такой степени выраженности, когда собственно депрессивные расстройства «маскируются» клиникой тревожных расстройств с соответствующей постановкой ошибочного диагноза и выбором неадекватной терапии (анксиолитики, малые нейролептики и т.д.).

Если на более раннем этапе изучения проблемы считалось, что ПД обусловлена, в основном, функциональными и социальными последствиями инвалидизации, а не самим поражением нервной ткани при инсульте [18], то в последнее время все большее значение стали придавать морфологическим и нейрохимическим коррелятам поражения мозга при инсульте и, соответственно, выбору адекватного инструмента фармакотерапии.

На сегодняшний день можно достаточно убедительно говорить о нарушениях в широком смысле корково-подкорковых взаимосвязей в патогенезе ПД, обусловленных поражением левой гемисферы, субкортикального белого вещества, таламуса, базальных ганглиев, в частности – бледного шара и ствола мозга в развитии ПД [10]. Также было доказано, что вероятность депрессии возрастает с увеличением объема поражения ткани мозга [43].

Упомянутый структурно-функциональный дисбаланс четко прослеживается и на нейрохимическом уровне. Важнейшее значение в развитии ПД придается дисбалансу серотонинового и норадреналинового обмена, который обнаруживается в очаге инсульта и вокруг него в результате поражения структур серотонин- и/или адренергической систем [11]. В эксперименте показано снижение концентрации норадреналина и серотонина в мозге после инсульта [36]. Разрыв дофаминергических путей также считается одним из возможных механизмов развития ПД [20].

При снижении мозгового кровотока происходит существенное уменьшение концентрации моноаминов в коре мозга, стриатуме, гиппокампе и промежуточном мозге, причем максимальные изменения наблюдаются в стриатуме. Гипотеза дисбаланса нейротрансмиттеров подтверждается и данными позитронно-эмиссионной томографии, позволившей определить у пациентов с левополушарным поражением головного мозга достоверную корреляцию тяжести депрессивных симптомов с уменьшением связывания серотонина [27].

Таким образом, можно считать, что концепция развития ПД как сложной поликомпонентной структурно-функциональной патологии центральной нервной системы (ЦНС) имеет в настоящее время реальное обоснование. На основе этой концепции строится современная фармакотерапия ПД.

Активное выявление и лечение ПД улучшает восстановление неврологического дефекта и повышает эффективность реабилитационных мероприятий [12, 29]. Необходимость применения с целью терапии данной патологии препаратов-антидепрессантов сегодня не вызывает сомнений. Назначение упомянутых средств целесообразно не только в отношении влияния собственно на депрессивную симптоматику, но и позволяет улучшить функциональное восстановление, независимость постинсультных больных в повседневной жизни, снижая риск летальности после инсульта [21]. При этом предпочтение следует отдавать максимально раннему началу терапии антидепрессантами и их длительному применению. Так, было показано, что больные, которым антидепрессивная терапия назначалась в 1-й месяц от начала заболевания, в последующем имели существенно меньшие показатели по шкалам депрессии и лучшее функциональное восстановление, чем пациенты без лечения или те, у которых лечение применялось в более поздние сроки [28].

Одной из наиболее сложных проблем для клинициста сегодня является выбор препарата-антидепрессанта для лечения ПД [1].

До самого последнего времени наиболее востребованным препаратом-антидепрессантом в Украине являлся amitriptylin, который помимо психиатров широко назначался также неврологами и врачами общей практики [4], во многом – вследствие своей экономической доступности и рутинной убежденности многих клиницистов в его наибольшей эффективности среди других антидепрессантов. При этом зачастую забывается, что, несмотря на безусловную мощь и выраженность тимоаналептического эффекта, amitriptylin, как и другие препараты трициклического ряда (ТЦА) – имипрамин, кломипрамин, доксепин, обладает рядом серьезных недостатков, исключающих его использование как препарата выбора в лечении ПД. Ниже представлены некоторые из них.

1. Недостаточная избирательность фармакологического действия, узость терапевтического индекса (интервала между минимальной терапевтической и минимальной токсической дозами); в результате – значительное число побочных эффектов, в том числе серьезных (холинолитические, кардиотоксические, гематологические, психотические, развитие судорожного синдрома, увеличение массы тела, аллергические реакции и др.).
2. Неблагоприятное влияние на когнитивные функции, изначально нарушенные при ПД.
3. Необходимость титрования дозы (нередко – весьма сложного).
4. Обширный потенциал межлекарственных взаимодействий (соответственно – возрастание риска побочных реакций и непрогнозируемых результатов лечения).
5. Наличие значимых возрастных сдвигов в фармакодинамике и фармакокинетики (нежелательность применения в гериатрической практике, т.е. у основного контингента пациентов с инсультом).
6. Сложности в организации амбулаторного лечения и достижения комплаенса.
7. Наличие значительной популяции рефрактерных пациентов.

Таким образом, несмотря на выраженность тимоаналептического, а в ряде случаев и мощного анксиолитического действия, согласно современным представлениям ТЦА следует исключить из терапии больных депрессией непсихотической природы, сохранив их использование только в случаях эндогенных форм под постоянным врачебным контролем.

Весьма популярными средствами терапии депрессий в неврологической практике сегодня остаются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Этому способствовала высокая эффективность данных препаратов (во многих случаях равноценная препаратам ТЦА) в сочетании с благоприятными характеристиками безопасности.

В то же время, препараты СИОЗС при всей своей клинической ценности не могут рассматриваться в качестве универсальных средства терапии ПД вследствие следующих основных причин:

- наличие определенной популяции пациентов, рефрактерных к терапии СИОЗС (как с точки зрения тимоаналептического, так и анксиолитического эффектов);
- проявление у ряда больных таких нежелательных эффектов СИОЗС, как седация, нарушения сексуальной функции, в ряде случаев – более или менее выраженное холинолитическое действие;
- достаточно высокая стоимость препаратов СИОЗС нового поколения.

В итоге, сегодня имеется достаточно обширная популяция больных депрессиями (в том числе ПД), у которых в силу тех или иных причин назначение препаратов СИОЗС нецелесообразно либо недостаточно эффективно и которым, в то же время, не показаны препараты ТЦА.

Не решило полностью упомянутой проблемы и создание антидепрессантов «нового поколения» – селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН). С точки зрения эффективности данные препараты действительно в определенных ситуациях превосходят СИОЗС, а при терапии резистентных форм – и ТЦА. Тем не менее, по критерию безопасности и переносимости препараты СИОЗСН, сочетающие потенциал развития побочных эффектов, связанных с гиперактивацией серотониновой системы (головная боль, головокружение, нарушения сна, тремор, тревожность, диспепсия, сексуальные расстройства, при передозировке – серотониновый синдром) и адренергических влияний (артериальная гипертензия, запоры и др.), уступают даже препаратам СИОЗС, поэтому их применение нельзя считать оптимальным выбором у многих категорий пациентов с депрессией, в первую очередь – с ПД.

Еще одним из представителей «нового поколения» антидепрессантов является агомелатин, применение которого основано на концепции значимости нарушений циркадных ритмов и, в частности, нарушений сна в патогенезе депрессий, хотя проблема «первичности» либо «вторичности» инсомнических расстройств в рамках депрессий является достаточно дискуссионной. Выраженный тимоаналептический эффект и достаточно благоприятные характеристики безопасности послужили основой популярности данного препарата в психиатрической практике. Вместе с тем, ценность агомелатина как инструмента терапии ПД остается сомнительной в силу ряда причин. Одна из

них – замедленное развитие анксиолитического действия (первые проявления – к концу 2-й недели, а клинически выраженный эффект – на 3–6-й неделе терапии) [41]. У пациентов с ПД (т.е. преимущественно тревожно-депрессивными формами), когда тревожность нередко является для них даже более тягостным и субъективно значимым синдромом, чем депрессия, такое замедленное действие может серьезно повлиять на достижение комплайенса в процессе лечения и привести к отказу от продолжения терапии уже на ранних этапах лечения. Кроме того, агомелатин не обладает влиянием на важнейший компонент структуры сна – REM-сон (или «быстрый» сон) [34]. Вместе с тем, известно, что именно увеличение доли фаз REM-сна в общей структуре ночного сна и сокращение латентного периода наступления фазы REM-сна (т.е. сдвиг ее на более ранние ночные часы) являются одними из наиболее характерных объективных нарушений сна при депрессиях [23, 24]. И, наконец, применение агомелатина не позволяет осуществлять управление соотношением тимоаналептического, анксиолитического и гипнотического эффектов в зависимости от соотношения тех или иных симптомов в клинической картине ПД, что лишает врача необходимой гибкости в реализации стратегии антидепрессивной фармакотерапии у конкретного пациента с ПД.

Таким образом, сложившаяся в последние годы парадоксальная ситуация, когда, несмотря на обилие антидепрессантов, реальный выбор конкретного препарата для клинициста является весьма сложной задачей, ставит на повестку дня необходимость применения препаратов с принципиально иным механизмом действия, позволяющим достичь оптимального сочетания эффективности и безопасности, т.е. включающим влияние на различные нейромедиаторные системы и, соответственно, обладающих более широким спектром клинико-фармакологических эффектов, а с другой – сохраняющих выраженную селективность воздействия на отдельные звенья синаптической структурно-функциональной организации и, следовательно, характеризующихся высоким уровнем безопасности.

В этом плане особого внимания заслуживает препарат **тразодон**, являющийся первым (и пока единственным) антидепрессантом – представителем принципиально иной группы антидепрессантов – АИОЗС/SARI (антагонист-ингибитор обратного захвата серотонина), который может служить классической иллюстрацией получившей интенсивное развитие в последние годы концепции «мультифункциональных» препаратов, т.е. средств, обладающих разнообразными, нередко независимыми друг от друга дозозависимыми эффектами, позволяющими применять один препарат по различным показаниям и, вместе с тем, при необходимости – сочетать упомянутые эффекты с целью достижения ряда клинических преимуществ [17, 38, 39]. Именно в лечении депрессивных расстройств с их патогенетическим и клиническим разнообразием, с выраженным нейромедиаторным дисбалансом как основой развития клинической симптоматики применение подобных препаратов может существенно расширить современные представления о возможностях антидепрессантов и выйти за пределы и ограничения стандартного выбора препаратов данной группы.

Уникальность тразодона кроется в его дозозависимых клинических эффектах, в свою очередь, определяющихся различной

степенью сродства данного препарата к различным рецепторам в ЦНС. В итоге – сочетание разнообразия рецепторного профиля действия тразодона с селективностью его влияния на различные подтипы рецепторов и определяет своеобразие фармакологического спектра действия данного препарата и его клинические возможности [17].

Касаясь дозозависимого характера действия тразодона, следует отметить, что основой его клинического применения является «диверсификация» его эффектов: в малых дозах (50–150 мг в сутки) данный препарат обладает только сочетанным снотворным и анксиолитическим механизмом действия, в больших же дозах (150–450 мг в сутки) тразодон начинает «работать» как эффективный антидепрессант.

Такая специфика действия препарата связана с тем, что в малых дозах реализуется его взаимодействие с рецепторами, к которым тразодон проявляет максимальную аффинность, т.е. блокада серотониновых 5-HT_{2a}-рецепторов и, в меньшей мере, альфа₂-адрено-рецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов [17]. Как известно, 5-HT₂-рецепторы (в том числе 5-HT_{2a}) концентрируются в кортико-лимбических структурах, вовлеченных в регуляцию психоэмоциональных и когнитивных функций, а их плотность существенно возрастает у пациентов с депрессией, особенно в сочетании с тревогой [35], т.е. наиболее частого клинического варианта в рамках ПД. Подтверждением значимости блокады 5-HT_{2a}-рецепторов в клинических эффектах антидепрессантов является выявленная корреляция между степенью их блокады и клинической эффективностью различных препаратов данной группы в лечении тревожно-депрессивных расстройств [35]. Что касается α₁-адренорецепторов и H₁-гистаминовых рецепторов, хорошо известно развитие гипнотического и седативного эффектов при реализации блокады данных рецепторов различными лекарственными средствами. Таким образом, в упомянутом дозовом диапазоне (50–150 мг в сутки) тразодон проявляет комплексный анксиолитический, снотворный и седативный эффект, но еще не тимоаналептический. Здесь следует отметить, что развитие анксиолитического и гипнотического действия у тразодона происходит предельно быстро по сравнению с подавляющим большинством других антидепрессантов и со многими анксиолитиками (буспирон, афобазол) – уже на 1-й неделе терапии [16, 22, 37]. Учитывая значимость быстроты устранения симптомов тревоги для субъективного состояния больного и повышения его приверженности психофармакотерапии в постинсультный период, данный эффект следует рассматривать как важное преимущество тразодона с точки зрения обеспечения комплайенса.

Собственно антидепрессивное (тимоаналептическое) действие тразодона начинает проявляться только при увеличении дозы препарата, когда в механизмы его действия вовлекаются блокада обратного захвата серотонина и антагонизм в отношении 5-HT_{2c}-рецепторов, играющих более важную роль в реализации антидепрессивных эффектов, чем блокада 5-HT_{2a}-подтипа [30, 39] и активация высвобождения норадреналина и дофамина в коре головного мозга за счет устранения тормозного влияния на эти процессы, реализуемые через 5-HT_{2a} и 5-HT_{2c}-рецепторы [14]. Упомянутое действие также развивается достаточно быстро для препаратов-антидепрессантов – на 2-й неделе терапии.

Таким образом, в высоких дозах тразодон проявляет механизмы действия, свойственные значительному числу антидепрессантов. Однако многие препараты данной группы (ТЦА, ИМАО, ряд СИОЗС), обладая блокирующими способностями в отношении 5-HT_{2c}-рецепторов, при этом также блокируют и другой подтип серотониновых рецепторов – 5-HT_{1a}, через который в первую очередь реализуются физиологические эффекты серотонина, с чем связывают развитие значительного числа побочных эффектов упомянутых антидепрессантов, в том числе сексуальной дисфункции, желудочно-кишечных осложнений, возбуждения, серотонинового синдрома, нарушенный сна. Данных недостатков как раз и лишен тразодон, не взаимодействующий с 5-HT_{1a}-рецепторами.

Наконец, тразодон – единственный из антидепрессантов – благодаря своим механизмам действия позволяет путем адекватной коррекции дозового режима в зависимости от клинической необходимости акцентировать анксиолитическое и гипнотическое действие либо собственно тимоаналептический эффект, т.е. осуществлять, по сути, управление динамикой клинической симптоматики, весьма лабильной при ПД. Здесь важно упомянуть, что основными преимуществами в действии тразодона на сон является, в отличие от агомелатина, влияние на ведущее звено нарушенного сна при депрессиях – REM-сон, а именно – увеличение латентного периода наступления REM-сна и уменьшение его продолжительности [23]. При этом важно отметить, что сокращение доли REM-сна в структуре сна связывается с нормализацией баланса между холин- и серотонинергическими системами мозга, а именно – активацией серотонинергических влияний, связанной, в свою очередь, с антидепрессивным действием [17, 40].

В клинических исследованиях тразодона при эндогенных и психогенных депрессиях выявилась его равная эффективность как антидепрессанта с основными представителями ТЦА (имипрамин, amitриптилин) и СИОЗС (флуоксетин, сертралин, пароксетин) [9, 22, 32, 33] в рамках основных лечебных стратегий терапии депрессий – купирования острого эпизода и поддерживающей терапии – при очень хорошей переносимости лечения (лучшей, чем у препаратов ТЦА, и сопоставимой с препаратами СИОЗС).

В этом плане особого упоминания заслуживает безопасность тразодона. Данный препарат, в отличие от ТЦА, не обладает антихолинэргическими и кардиотоксическими свойствами, не влияет на когнитивные функции; в отличие от СИОЗС – не оказывает негативного влияния на сексуальную функцию [33, 42]. Для тразодона не характерны нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, достаточно частые при применении СИОЗС [22, 25]. Кроме того, благодаря выраженному анксиолитическому эффекту прием тразодона при тревожно-депрессивных расстройствах в рамках ПД позволяет избежать приема бензодиазепинов, к сожалению, нередко назначаемых врачами-неврологами в данной ситуации, которые не учитывают помимо прочих недостатков данных средств (привыкание, зависимость, ухудшение когнитивного функционирования, миорелаксация, сонливость, угнетенность, синдром отмены и др.) выраженного депрессогенного действия бензодиазепиновых анксиолитиков.

Побочные эффекты тразодона, как правило, не часты, обычно исчезают в течение первых недель лечения и проявляются, в основном, в виде повышенной седации, сонливости, утомляе-

мости, що свідечує про високу безпеку препарату при відсутності серйозних побічних ефектів.

Важким умовою ефективного і безпечного застосування тразодону є правильна схема титрування дози:

- 1–3-й день – ввечері 50 мг (1/3 таблетки);
- 4–6-й день – ввечері 100 мг (2/3 таблетки);
- 7–14-й день – ввечері 150 мг (1 таблетка);
- далі – збереження дози або підвищення її до 300 мг (2 таблетки), з них 100 мг (2/3 таблетки) днем і 200 мг (1 + 1/3 таблетки) ввечері.

На фармацевтичному ринку України в даний час з'явився оригінальний препарат тразодону – Тритіко, виробництва компанії Анжеліні Франческо (Італія), в формі таблеток по 150 мг, що дозволяє застосовувати еталонний препарат, на котрому отримана основна світова доказателна база ефективності і безпеки тразодону.

Висновок, слід зауважити, що питання як патогенеза, так і оптимізації фармакотерапії ПД ще далеко від свого остаточного рішення. Можливості Тритіко (тразодону) як інструмента ефективного лікування даної форми патології дозволяють розраховувати на нові досягнення в лікуванні психопатологічних синдромів в ангіоневрології.

Література

1. Бурчинський С.Г. Проблема фармакотерапії невротических і соматизованих депресій: критерії вибору антидепресанта // *Здоров'я України*. – 2005. – №6. – С. 15.
2. Громов Л., Дзяк Л., Ярош О. Фармакотерапія депресивних станів // *Вісн. фармакол. фарм.* – 2002. – №3. – С. 13–19.
3. Дубницька Э.Б. Значимість правильної діагностики і лікування депресій в загальної медичній практиці // *Тер. архив*. – 1997. – Т. 69, №5. – С. 84–85.
4. Есть ли будущее у амитриптилина в Украине? // *НейроNews*. – 2011. – №4. – С. 12–16.
5. Концевой В.А., Сковрцова В.И., Петрова Е.А. и др. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: эпидемиология, патогенез и факторы риска // *Журн. неврол. психиат.* – 2009. – Т. 109, №8. – С. 4–10.
6. Марута Н.А. Современные депрессивные расстройства (клинико-психопатологические особенности, диагностика, терапия) // *Укр. вісник психоневрол.* – 2001. – Т. 9, вип. 4. – С. 79–82.
7. Пінчук І.Я., Чайковська В.В., Стаднюк Л.А. та ін. Актуальні питання геронтопсихіатрії. – Тернопіль, 2010. – 431 с.
8. Сковрцова В.И., Концевой В.А., Петрова Е.А. и др. Депрессия и парадепрессивные расстройства при церебральном инсульте: вопросы клинической оценки, диагностики и коррекции // *Журн. неврол. психиат.* – 2009. – Т. 109, №9. – С. 4–11.
9. Beasley Jr C.M., Dornseif B.E., Pultz J.A. et al. Fluoxetine versus trazodone: efficacy and activating-sedating effects // *J. Clin. Psychiat.* – 1991. – Vol. 52. – P. 294–299.
10. Bogousslavsky J. William Feinberg lecture 2002: emotions, mood, and behavior after stroke // *Stroke*. – 2003. – Vol. 34. – P. 1046–1050.
11. Bryer J.B., Starkstein S.E., Votpyka V. et al. Reduction of CSF amine metabolites in poststroke depression: a preliminary report // *J. Neuropsychiat. Clin. Neurosci.* – 1992. – Vol. 4. – P. 440–442.
12. Carson A.J., MacHale S., Allen K. et al. Depression after stroke and lesion location: a systematic review // *Lancet*. – 2000. – Vol. 356. – P. 122–126.
13. Chemerinski E., Robinson R.G., Arndt S. et al. The effect of remission of poststroke depression on activities of daily living in a double-blind randomized treatment study // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2001. – Vol. 189. – P. 421–425.
14. DiMatteo V., Deblasi A., DiGrulio C. et al. Role of 5-HT_{2c}-receptors in the control of central dopamine function // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2001. – Vol. 22. – P. 229–232.
15. Emersli E., Robinson R. The neuropsychiatry of stroke // *Psychosomatics*. – 2000. – Vol. 41. – P. 5–14.
16. Fabre L.F., Feighner J.P. Long-term therapy for depression with trazodone // *J. Clin. Psychiat.* – 1983. – Vol. 44. – P. 17–21.
17. Frescka E. Trazodone – its multifunctional mechanism of action and clinical use // *Neuropsychopharmacol. Hung.* – 2010. – Vol. 12. – P. 477–482.
18. Gainotti G., Azzoni A., Razzano C. et al. The post-stroke depression rating scale: a test specifically devised to investigate affective disorders of stroke patients // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* – 1997. – Vol. 19. – P. 340–356.
19. Hackett M., Anderson C.S. Predictors of depression after stroke: a systematic review of observational studies // *Stroke*. – 2005. – Vol. 36. – P. 2296–2331.
20. Herrmann M., Bartels C., Wallesch C.W. Depression in acute and chronic aphasia: symptoms, pathoanatomic-clinical correlations, and functional implications // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* – 1998. – Vol. 29. – P. 672–678.
21. Jorge R.E., Robinson R.G., Arndt S. et al. Mortality and poststroke depression: a placebo-controlled trial of antidepressants // *Am. J. Psychiat.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1823–1829.
22. Kasper S., Olivieri L., DiLoreto G. et al. A comparative, randomized, double-blind study of trazodone prolonged-release and paroxetine in the treatment of patients with major depressive disorder // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2005. – Vol. 21. – P. 1139–1146.
23. Lam R.W. Sleep disturbances and depression: a challenge for antidepressants // *Int. Clin. Psychopharmacol.* – 2006. – Vol. 21 (Suppl. 1). – P. S25–S29.
24. Le Bon O. Contribution of sleep research to the development of new antidepressants // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 7. – P. 305–313.
25. Leyman S., Mattelaer P.M., Van Steenberghe I. Paroxetine: post-marketing experience on 4024 depressed patients in Belgium // *Eur. J. Clin. Res.* – 1995. – Vol. 7. – P. 287–296.
26. Ligowski S.A. Post-stroke affective disorders // *Advances in Clinical Neurology*. – NY: Acad. Press, 2008. – P. 344–372.
27. Mayberg H.S., Robinson R.G., Wong D.F. PET imaging of cortical 5HT₂ receptors after stroke: lateralized changes and relationship to depression // *Am. J. Psychiat.* – 1988. – Vol. 145. – P. 937–943.
28. Narashima K., Chan K.-L., Kosier J.T. et al. Does cognitive recovery after treatment of poststroke depression last? A 2-year follow-up of cognitive function associated with poststroke depression // *Am. J. Psychiat.* – 2003. – Vol. 160. – P. 1157–1162.
29. Narashima K., Robinson R.G. The effect of early versus late antidepressant treatment on psychical impairment associated of poststroke depression: is there a time-related therapeutic window? // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2003. – Vol. 191. – P. 645–652.
30. Owens M.J., Morgan W.N., Plott S.J. et al. Neurotransmitter receptor binding profile of antidepressants and their metabolites // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 1997. – Vol. 283. – P. 1305–1322.
31. Padjak L., Reiner L.N., Stock P.R. Psychopathology of stroke // *Clin. Neurol. Psychiat.* – 2004. – Vol. 4. – P. 48–62.
32. Papakostas G.L., Fava M. A meta-analysis of clinical trials comparing the serotonin (5-HT)₂-receptor antagonists trazodone and nefazodone with selective serotonin reuptake inhibitors for the treatment of major depressive disorder // *Eur. Psychiat.* – 2007. – Vol. 22. – P. 444–447.
33. Patten S.B. The comparative efficacy of trazodone and imipramine in the treatment of depression // *Can. Med. Ass. J.* – 1992. – Vol. 146. – P. 1177–1182.
34. Quera-Salva M.-A., Lemoine P., Guilleminault C. Impact of the novel antidepressant agomelatine on disturbed sleep-wave cycles in depressed patients // *Hum. Psychopharmacol.* – 2010. – Vol. 25. – P. 222–229.
35. Riedel W.J., Klaassen T., Griez E. et al. Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 26. – P. 358–367.
36. Robinson R.G., Starr L.B., Lipsey J.R. et al. A two-year longitudinal study of poststroke mood disorders: in-hospital prognostic factors associated with six-month outcome // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 1995. – Vol. 173. – P. 221–226.
37. Saletu-Zyhars G.M., Abu-Bakr M.H., Gruber G. et al. Insomnia in depression: difference in objective and subjective sleep and awakening quality to normal controls and acute effects of trazodone // *Progr. Neuropsychopharmacol. & Biol. Psychiat.* – 2002. – Vol. 26. – P. 249–260.
38. Schyf V.D.C.J., Youdim M.B. Multifunctional drugs as neurotherapeutics // *Neurotherapeutics*. – 2009. – Vol. 6. – P. 1–3.
39. Stahl S.M. Mechanism of action of trazodone: a multifunctional drug // *CNS Spectr.* – 2009. – Vol. 14. – P. 536–546.
40. Staner L. Sleep disturbances, psychiatric disorders, and psychotropic drugs // *Dialogues Clin. Neurosci.* – 2005. – Vol. 7. – P. 323–334.
41. Stein D.J., Altokas A.A., de Bodinet C. Effect of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomised, double-blind, placebo-controlled study // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – P. 561–566.
42. Stryker F., Spivak B., Strous R.D. et al. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study // *Clin. Neuropharmacol.* – 2009. – Vol. 32. – P. 82–84.
43. Vahajia R., Pohjasvaara T., Leppavuori A. et al. Magnetic resonance imaging correlates of depression after ischemic stroke // *Arch. Gen. Psychiat.* – 2001. – Vol. 58. – P. 925–931.
44. Verdelho A., Henon H., Lebert F. et al. Depressive symptoms after stroke and relationship with dementia. A three-year follow-up study // *Neurology*. – 2004. – Vol. 62. – P. 905–911.