

# Antidepresiva v prevenci a léčbě deprese po cévní mozkové příhodě

MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany a 3. lékařská fakulta UK, Praha

U třetiny pacientů přeživších cévní mozkovou příhodu se rozvine deprese (post-stroke depression, PSD), která má negativní dopad na mortalitu, míru postižení a celkovou prognózu. Časné zahájení podávání antidepresiv (AD) by tak mohlo předejít rozvoji deprese, a tím (či současně) zlepšit prognózu pacientů i v dalších oblastech postižení. Série recentních multicentrických studií s fluoxetinem však neukazují účinnost ani v předcházení deprese, ani dalších klinických ukazatelích. Profylaktické podávání antidepresiv se tak v současnosti jeví jako neodůvodněné. V léčbě již rozvinuté deprese je i nadále podávání AD (SSRI jako první volba) indikováno a dosavadní studie ukazují středně významný účinek, velké a dlouhodobé studie jasně dokládající účinnost a bezpečnost AD nicméně dosud chybí. Souběžně rostoucí zájem o neurostimulační a psychosociální intervence tak naznačují trend k multimodální léčbě PSD.

**Klíčová slova:** cévní mozková příhoda, deprese, antidepresiva, prevence, SSRI, fluoxetin.

## Antidepressants for prophylaxis and treatment of post-stroke depression

One-third of stroke survivors develop post-stroke depression (PSD), which has a negative impact on mortality, degree of disability, and overall prognosis. Hence, early initiation of antidepressants (ADs) could prevent the development of depression and (or at the same time) improve the post-stroke recovery. However, a series of recent multicenter studies do not demonstrate the efficacy of fluoxetine either in preventing depression or in other clinical indicators. Thus, the prophylactic indication of antidepressants currently lacks evidence. In the treatment of post-stroke depression, ADs (SSRI as the first choice) are still indicated, and studies to date have shown a moderate effect. However, large and long-term studies clearly demonstrating the efficacy and safety of ADs are still lacking. In addition, the growing interest in neurostimulation and psychosocial interventions indicates a trend toward a multimodal approach to PSD treatment.

**Key words:** stroke, post-stroke depression, depression, antidepressants, prophylaxis, SSRIs, fluoxetine.

## Úvod

Třetina pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) rozvine během pěti let depresivní poruchu (post-stroke depression, PSD), přičemž nejvyšší riziko je v prvních 3–12 měsících (Hackett et Pickles, 2014). Velká databázová studie z Dánska zjistila, že během dvou let po CMP se deprese rozvinula u 25 % pacientů, zatímco za stejné období u srovnatelné věkové skupiny bez CMP v 8 % případů, tedy trojnásobný rozdíl. Polovina případů PSD se objevila již v prvních třech měsících, nicméně ještě po dvou letech byl výskyt deprese u pa-

cientů po CMP dvakrát vyšší než u populace kontrolní (Jørgensen et al., 2016). U hemoragické CMP je výskyt PSD pravděpodobně ještě vyšší (Kubiszewski et al., 2021).

Opakovaně je výskyt PSD spojován s vyšší mortalitou (Cai et al., 2019), předně v krátkodobém horizontu, podobně je zjišťován negativní dopad na celkovou prognózu pacienta, míru motorického a kognitivního postižení, stupeň invalidity a závislosti na okolí v denních aktivitách, spolupráci při rehabilitaci, adherenci k léčebným doporučením (Robinson et Jorge, 2016) a pravděpodobně je

PSD spojena i se zvýšeným rizikem rekurence CMP (Wu et al., 2019).

Zkoumání rizikových faktorů PSD přináší rozporné nálezy, obvykle se však vyšší riziko spojuje s výskytem depresivní poruchy v anamnéze, případně přítomností deprese mezi příbuznými prvního stupně, rozsáhlejší CMP a výraznějším narušením motorických a kognitivních funkcí (zahrnuta i afázie), chybějící sociální oporou a ženským pohlavím (Shi et al, 2017). Proti tomu věk (přehledy uvádějí jak věk nižší, tak vyšší, případně bez vlivu), rizikové faktory pro CMP (hypertenze, diabe-



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Tomáš Novák, Ph.D., tomas.novak@nudz.cz

Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany

Cit. zkr: Neurol. praxi 2021; 22(6): 507–512

Článek přijat redakcí: 13. 9. 2021

Článek přijat k publikaci: 8. 11. 2021

tes aj.) či lokalizace léze (přehledy obvykle nenacházejí jednoznačnou převahu ani regionální, ani stranovou) (Nickel et Thomalla, 2017) nemají jednoznačnou prediktivní hodnotu.

S ohledem na spojení mezi PSD a vyšší mortalitou, horším výsledným fungováním a úrovní motorického a kognitivního postižení jsou včasné rozpoznání PSD a její léčba zásadními kroky v péči o pacienty po CMP. Diagnostika PSD však není vždy snadná kvůli překryvu některých příznaků (chudá mimika, řeč a psychomotorické tempo, zvýšená únava a snížená celková aktivita) s následky CMP a kvůli narušení schopnosti obtíže reportovat (afázie, kognitivní deficit) a ani dostupné screeningové nástroje plně neodrážejí specifika PSD. Vedle obvyklých depresivních příznaků mohou na PSD ukazovat projevy, jako jsou nespokojenost při léčbě a rehabilitaci, podrážděnost, neklid, napětí a projevy hněvu, nechuť komunikovat, odmítání pomoci blízkých osob či kolísající kognitivní zhoršení (tzv. pseudodemence). Pro podrobnější informace o rizikových faktorech, předpokládané etiologii a diagnostice PSD odkazují na předchozí práci (Novák, 2019) či důkladné zahraniční přehledové práce (Medeiros et al., 2020; Robinson et Jorge, 2016).

## Antidepresiva v prevenci PSD

S ohledem na vysokou prevalenci PSD a její důsledky jsou preventivní intervence důležitou otázkou v péči o osoby po CMP. Plošné zavádění prevence nebo její indikace u rizikových skupin (nižší věk, anamnéza deprese, závažnější CMP) nicméně vyžaduje jasné potvrzení její účinnosti a současně bezpečnosti při předpokládaném dlouhodobém užívání (měsíce až roky). Dalším přínosem podávání AD ještě nedepresivním pacientům by mohlo být zlepšení motorického, kognitivního či celkového funkčního postižení, což naznačovala dřívější metaanalýza (Yi et al., 2010) a studie FLAME, která zjistila vyšší míru samostatnosti pacientů v denních aktivitách při užívání fluoxetinu proti placebo (Chollet et al., 2011). V posledních dvou letech byly postupně zveřejněny výsledky několika velkých, multicentrických randomizovaných klinických studií (FOCUS Trial Collaboration, 2019, N = 3 127; EFFECT Trial Collaboration, 2020, N = 1 500; a AFFINITY Trial Collaboration, 2020

a 2021, N = 1 280, resp. 1 221), ve kterých byla použita shodná intervence (fluoxetin 20 mg vs. placebo), zvolen stejný začátek zahájení profylaktického podávání fluoxetinu (mezi 2 a 15. dnem po CMP) i délka trvání studie (6 měsíců). Dále byly sledovány shodné cíle (a nástroje jejich hodnocení), které lze rozdělit na a) motorické a funkční postižení, b) výskyt závažných příhod a c) četnost rozvoje depresivní epizody. Žádné z těchto studií nepotvrdila pozitivní efekt fluoxetinu na prognózu neurologického postižení, naopak byl fluoxetin ve všech studiích spojen s vyšším rizikem zlomenin, v jednotlivých studiích i s častějšími pády, hyponatremií či epileptickými paroxysmy, byť absolutní výskyt byl nízký. Zdá se tedy, že AD (nebo minimálně fluoxetin) nezlepšují prognózu funkčního postižení pacientů po CMP a jeden argument pro preventivní podávání AD tak pravděpodobně ztratil odůvodnění.

Další otázkou v prevenci je dopad užívání AD na riziko recidivy CMP a celkové mortality, tedy bezpečnost. PSD je spojena s vyšší mortalitou (Cai et al., 2019) a některé nálezy ukazují i na spojení s vyšším rizikem recidivy CMP, alespoň v případě ischemické CMP (Wu et al., 2019), byť nálezy nejsou konzistentní. Naopak užívání AD je spojeno s vyšším (být absolutní nárůst je malý) rizikem první CMP (Trajkova et al., 2019), a podobně při užívání AD pro PSD nálezy ukazují spíše na zvýšení rizika recidivy (Juang et al., 2015), byť jde převážně o skupinu pacientů užívajících AD pro depresivní poruchu, nikoli v preventivní indikaci, tedy skupina obecně rizikovější. Ve výše uvedených velkých studiích (Focus, Effect, Affinity) nebylo užívání AD spojeno s vyšším rizikem recidivy CMP či úmrtí, šlo nicméně o podávání AD po relativně krátkou dobu (6 měsíců). Specificky u populace pacientů po hemoragické CMP se zdá být zvýšení rizika další příhody doloženo více. Dlouhodobá kohortová studie zařadila do sledování 1 279 pacientů po hemoragické CMP s průměrnou dobou sledování 4,5 roku, z nichž u 60 % (!) byla během sledování diagnostikována deprese, ale jen 20 % užívalo AD (SSRI). U této skupiny byla zjištěna vyšší šance na dosažení remise, ale současně vyšší riziko opakování CMP, zvláště ve skupině obecně rizikových pacientů (Kubiszewski et al., 2021). Autoři nicméně

připouštějí možnost systematické chyby, kdy SSRI bylo předepisováno pacientům rizikovějším, se závažnějšími následky a současně s PSD. Přesto se u pacientů po hemoragické CMP preventivní nasazení AD, předně SSRI, spíše nedoporučuje a pouze závažnější deprese opravňuje jejich užití. Pokud jde o celkovou mortalitu, pak jsou výsledky pro AD příznivější, kdy je vyšší riziko krvácivých příhod patrně kompenzováno pozitivním vlivem AD na kardiovaskulární onemocnění.

Ani vlastní preventivní potenciál AD není zatím jednoznačně vyjasněn. Starší souhrny sice ukazují zajímavé výsledky ve snížení rizika PSD, poslední, tradičně konzervativní, metaanalýza z Cochrane Database (Allida et al., 2020), však nachází výrazně menší rozdíl mezi aktivní prevencí a placebem a efekt AD v této indikaci hodnotí jako spíše nejistý (důkaz velmi nízké spolehlivosti). Navíc čtyři poslední, multicentrické, počtem zařazených pacientů vůbec největší studie, konstatují buď absenci rozdílu mezi escitalopramem respektive fluoxetinem a placebem (Kim et al., 2017; Affinity Trial Collaboration, 2021) nebo rozdíl jen nevelký (Focus Trial Collaboration, 2019, Effect Trial Collaboration, 2020). Pozitivní nálezy o účinnosti AD tak pocházejí především z menších studií realizovaných v jednom centru (tabulka 1). Jihokorejská studie (N = 478) našla po 3 měsících podávání escitalopramu shodný výskyt nových depresí po CMP jako při placebo (13 %). Britská studie FOCUS, vůbec největší studie v této oblasti, do které bylo zahrnuto 3 127 pacientů krátce po CMP, našla po 6 měsících mírně nižší výskyt deprese mezi uživateli fluoxetinu proti placebo (13 vs. 17 %), ale naopak vyšší výskyt zlomenin (3 vs. 1,5 %) a absenci rozdílu v míře motorického postižení či denním fungování. Švédská studie Effect s 1500 pacienty našla podobné výsledky, mírně nižší výskyt PSD u uživatelů fluoxetinu (7 vs. 11 %), nicméně vyšší výskyt zlomenin a pádů. Zatím poslední multicentrická studie Affinity s 1 221 pacienty z Austrálie, Nového Zélandu a Vietnamu nezjistila žádný rozdíl v prevenci PSD při 6měsíčním podávání fluoxetinu 20 mg proti placebo (20 vs. 21 %). Předně pod dojmem tří posledních studií dokládajících malý až žádný efekt podávání SSRI (konkrét-

**INZERCE**

**Tab. 1.** Metaanalýzy a randomizované klinické studie s použitím antidepresiv v prevenci deprese a funkčních následků po cévní mozkové příhodě

RCT/MA	Počet pacientů (studií)	AD	Zahájení po CMP	Trvání	Incidence PSD při AD/PLC (další nálezy)
Chen et al. (2007), MA	N = 703 (10 RCT)	SSRI 6x, TCA 2x, jiná AD 5x	2–7T	1–12 M	AD 13 % vs. PLC 29 %, NNT = 6
Yi et al. (2010), MA	N = 385 (6 RCT)	FLX	1–4T	1–4 M	OR 0,25 (zlepšení i v neurologickém a funkčním postižení)
Salter et al. (2013), MA	N = 776 (8 RCT)	SSRI 5x, TCA 2x, SNRI 1x	1D–6M	3–12 M	AD: OR 0,34; SSRI: OR 0,37; (≥ rok užívání: OR 0,31)
Allida et al. (2020), Cochrane MA	N = 1 025 (8 RCT)	SSRI 6x, jiná AD 2x	≤ 3M	3–12 M	AD: RR 0,70 (omezená evidence)
Mead et al. (2020), MA	N = 3 249 (3 RCT)	FLX	2–8T	3–6 M	FLX 37 % vs. PLC 37 %
Robinson et al. (2008), RCT	N = 176	ESC (PST)	≤ 12T	12 M	ESC 9 % vs. PLC 22 % (PST 12 %)
Jorge et al. (2010), RCT	N = 129	ESC (PST)	≤ 12T	12 M	2 případy PSD (Lepší kognitivní fungování při ESC)
Chollet et al. (2011), FLAME RCT	N = 118	FLX	5–10D	3 M	FLX 4 % vs. PLC 29 %; (lepší úprava motorického postižení)
Tsai et al. (2011), RCT	N = 92	MIL	≤ 4T	12 M	MIL 2 % vs. PLC 15 %
Kim et al. (2017), RCT	N = 478 (17 center)	ESC	≤ 3T	3 M	ESC 13 % vs. PLC 13 %
FOCUS Trial (2019), RCT	N = 3 127 (103 center)	FLX	2–15D	6 M	FLX 13 % vs. PLC 17 %, NNT = 26 (FLX > PLC: fraktury; FLX = PLC: funkční postižení)
EFFECTS Trial (2020), RCT	N = 1 500 (35 center)	FLX	2–15D	6 M	FLX 7 % vs. 11 %, NNT = 28 (FLX > PLC: fraktury; FLX = PLC: funkční postižení)
AFFINITY Trial (2020, 2021), RCT	N = 1 221 (43 center)	FLX	2–15D	6 M	FLX 20 % vs. PLC 21 % (FLX > PLC: pády a fraktury; FLX = PLC: funkční postižení)

AD – antidepresiva; CMP – cévní mozková příhoda; D – den, ESC – escitalopram; FLX – fluoxetin; M – měsíc; MA – metaanalýza; MIL – milnacipran; N – počet; OR – podíl šancí; PLC – placebo; PSD – deprese po cévní mozkové příhodě; PST – psychoterapie; RCT – randomizovaná klinická studie; RR – relativní riziko; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SSRI – selektivní inhibitory vychytávání serotoninu; T – týden; TCA – tricyklická antidepresiva

ně fluoxetinu) jak prevenci PSD, tak na míru postižení a při stále nevyjasněných otázkách jejich bezpečnosti (předně u hemoragické CMP) se plošné zavádění prevence jeví jako problematické a nepodložené. Zda by některé rizikovější skupiny (jak z hlediska rizika PSD, tak neurologických závažných následků či mortality), jako jsou mladší postižení, pacienti se závažnější (nehemoragickou) CMP a závažnějšími funkčními následky, pacienti s anamnézou deprese či lidé s omezenou sociální oporou mohli z preventivního podávání SSRI profitovat, je zatím málo doloženo. Na druhou stranu ze studií nelze spolehlivě předjímat výsledek při použití jiných SSRI (např. escitalopramu), či jiných, nejspíše bezpečnějších AD, s jiným mechanismem účinku (např. vortioxetin či AD s noradrenergickým účinkem, např. duloxetin).

## Antidepresiva v léčbě PSD

V případě rozvinuté deprese po CMP je léčebná intervence na místě a antidepresiva jsou první volbou. Byla provedena řada randomizovaných klinických studií, obvykle však jde o studie nevelké (jen výjimečně bylo zahrzeno nad 50 pacientů do jedné studijní větve, průměr je 35–40) a obvykle staršího data (v posledních deseti letech se AD ve studiích objevují jen jako kombinace ke stimulačním metodám či psychosociálním intervencím, většina studií proběhla před rokem 2008). Další omezení těchto studií představuje nezařazování pacientů s afázií a kognitivním narušením, kolísajícím vědomím či při vážném neurologickém či somatickém postižení, a tak jsou data ze studií přenosná pro běžnou populaci pacientů jen v omezené míře. A ani nejbližší budoucnost nenabízí nové, větší

farmakologické studie. V databázi klinických studií ClinicalTrials je aktuálně registrováno 9 běžících studií zaměřených na léčbu PSD, přičemž pouze dvě zahrnují farmakologickou intervenci, z nichž jedna otevřená studie bude testovat efekt ketaminu a další preventivní efekt fluoxetinu u populace pacientů po subarachnoidálním krvácení.

Bezpečnost AD v randomizovaných studiích byla hodnocena jako uspokojivá. Poslední metaanalýza (Allida et al., 2020) nachází častější výskyt některých (očekávaných) nežádoucích účinků neurologických (sedace, porucha orientace, třes), což platí předně pro tricyklická antidepresiva, a gastrointestinálních (průjem, zácpa), což je hlavní nežádoucí účinek SSRI. Naopak nebyl zjištěn vyšší výskyt vertiga a jiných neurologických příhod, opakování CMP, kardiovaskulárních příhod, odstoupení ze studie z jakýchkoliv příčin či předčasných úmrtí. Intervenní studie jsou nicméně podstatně kratší než studie preventivní i než je obvyklá délka podávání AD v klinické praxi.

Starší studie zkoumaly efekt tricyklických antidepresiv (TCA), předně nortriptylinu, který vykazuje výraznější blokádu zpětného vychytávání noradrenalinu (nejpotentnější z aktuálně na českém trhu dostupných AD), se zajímavými výsledky při spíše dobré snášenlivosti (blokáda muskarinových, adrenergních a histaminových receptorů je nižší než u jiných tricyklických antidepresiv). V současnosti jsou nicméně TCA jako skupina ve vyšším věku považována za riziková a jejich podávání je s opatrností možno zvážit u mladších či somaticky stabilizovaných osob při selhání léčby antidepresivy první volby (obvykle po více léčebných pokusech).

Nejvíce informací o účinku AD se přirozeně týká skupiny SSRI. Tato AD jsou relativně bezpečná, obvykle dobře snášená, s úspěchem podávána i u pacientů s vážným somatickým stavem a (některá) s minimem lékových interakcí. Podobně jako v preventivních studiích byl nejčastěji zkoušen fluoxetin, méně studií použilo citalopram, paroxetin a sertralin. Mezi roky 2013 až 2020 bylo realizováno několik souhrnných metaanalýz (tab. 2) účinku SSRI (některé zahrnovaly i jiná AD), které ukazují jak vyšší pravděpodobnost dosažení odpovědi (obvykle hodnoceno jako zlepšení o 50 % a více proti stavu na začátku léčby), případně

**Tab. 2.** Metaanalýzy a přehledy účinnosti antidepresiv v léčbě PSD

Studie/MA	Počet pacientů / studií	Hodnocená AD	Trvání RCT	Výsledek
Chen et al. (2006) MA	N = 1 320 16 RCT	SSRI, TCA	různé	AD > PLC v odpovědi 65 vs. 44 % delší trvání studie = lepší výsledek
Maed et al. (2013) MA	N = 771 8 RCT	SSRI – PAR, FLX, CIT, SER	různé	SSRI > PLC, nedosažení odpovědi RR 0,43; PAR > SER
Xu et al. (2016) MA	N = 740 11 RCT	SSRI-7, TCA-3, jiné-2	4–12T	SSRI > PLC změna závažnosti deprese (SMD 0,53 – střední efekt), TCA > PLC (SMD 1,41 – velký efekt)
Sun et al. (2017)	N = 707 12 RCT	SSRI, SNRI, TCA, TRZ, REB	4–12T	REB, PAR, DUL, TRZ, NOR, CIT > PLC SER, FLX = PLC
Deng et al. (2017)	N = 1 219 17 RCT	SSRI-12 (FLX-6, CIT-3), TCA-6 (NOR-4), SNRI-3, REB-2	6–12T	SSRI > PLC v odpovědi (OR 1,6) i remisi (OR 2,4) TCA > PLC
Qin et al. (2018)	N = 949 14 RCT	SSRI-11 (FLX-4, PAR-3), TCA-3, SNRI-2, TRZ-2	6–12T	PAR a NOR > PLC, další AD = PLC
Allida et al. (2020)	N = 511 6 RCT	FLX-2, PAR-2, CIT, SER	4–12T	SSRI > PLC, 35 % vs. 72 % nedosažení odpovědi, RR = 0,48

AD – antidepresiva; CIT – citalopram; DUL – duloxetine; FLX – fluoxetine; MA – metaanalýza; NOR – nortriptylin; OR – podíl šancí; PAR – paroxetin; PLC – placebo; RCT – randomizovaná kontrolovaná studie; REB – reboxetin; RR – relativní riziko; SER – sertralin; SNRI – inhibitory zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu; SMD – standardizovaný průměrný rozdíl; SSRI – selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu; T – týden; TCA – tricyklická antidepresiva; TRZ – trazodon

remise (absence či minimum příznaků deprese), tak středně významnou redukci závažnosti deprese proti placebu. Některé přehledy se pokusily hodnotit účinnost na úrovni jednotlivých preparátů a naznačují lepší výsledky pro paroxetin (nejsilnější blokáda zpětného vychytávání serotoninu, nicméně též potenciálně významné interakce při inhibici CYP2D6 a 2B6), v některých analýzách i pro citalopram (mírné ovlivnění histaminových receptorů a mírně vyšší výskyt sedace), naopak v případě fluoxetinu (potenciálně rizikové interakce při inhibici CYP2D6, dlouhý biologický poločas) a sertralinu rozdíl proti placebu hodnotí jako spíše neprůkazný. U escitalopramu, společně se sertralinem nejčastěji předepisovaného AD v ČR, informace o účinnosti u PSD chybí, jeho užití lze nicméně zčásti odvodit ze studií s citalopramem. Jistou paralelu lze nicméně najít ve velké studii, kde pacienti s chronickým srdečním selháváním a depresí, kterým byl po dobu 18 měsíců podáván escitalopram, nevykazovali v žádném ze sledovaných parametrů (změna depresivních příznaků, mortalita z jakékoliv příčiny, rehospitalizace) rozdíl proti skupině s placebem (Angermann et al 2016).

S ohledem na délku studie tak lze dlouhodobé užívání escitalopramu u závažně nemocných vyššího věku považovat za bezpečné, otázka účinnosti (i při vědomí rozdílu mezi depresí po CMP a při srdečním selháváním) escitalopramu, ale i šířeji SSRI a jiných AD, se nad rámec délky kontrolovaných studií (vzácně > 3 měsíce) ukazuje nerozhodnutá a bez kvalitních velkých multicentrických studií stále otevřená.

Novější antidepresiva byla dosud zkoušena v omezené míře. Uspokojivých výsledků bylo dosaženo u reboxetinu (inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu, v ČR již nedostupný), duloxetinu (inhibice zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, v ČR indikován jen pro léčbu neuropatické bolesti), méně průkazná byla účinnost trazodonu (antagonismus receptorů a inhibice zpětného vychytávání serotoninu; hypnotický efekt, ale též riziko nadměrné sedace a pádů), sporadické informace jsou pak o venlafaxinu (riziko zvýšení krevního tlaku) či agomelatinu (agonista melatoninových receptorů; potenciální hepatotoxicita), mianserinu a mirtazapinu (blokáda presynaptických alfa 2 receptorů; vyšší riziko sedace a pádů, případně váhový přírůstek).

Teoretickou možností jsou i reverzibilní inhibitory monoaminooxidázy (RIMA, moklobemid), studie u PSD však chybí. Podobně se jako potenciální možnost v léčbě i prevenci PSD nabízí vortioxetin (inhibice zpětného vychytávání serotoninu, blokáda serotoninových receptorů 5-HT<sub>3</sub>, 5-HT<sub>7</sub> a 5-HT<sub>1D</sub>, parciální agonismus 5-HT<sub>1B</sub> a antagonismus 5-HT<sub>1A</sub> receptorů (Mohr et al., 2016)), s ohledem na bezpečnost a účinnost v populaci pacientů s depresí ve vyšším věku a pozitivní efekt na kognitivní funkce. Vortioxetin vykazoval s placebem srovnatelný výskyt nežádoucích účinků zahrnující mimo jiné ovlivnění krevního tlaku, EKG parametrů, jaterních funkcí či váhy, riziko krvácivých příhod a dále je spojen s minimem významných lékových interakcí (Paolucci, 2017). Evidence o benefitu vortioxetinu specificky u PSD se nicméně zatím omezuje na otevřená sledování a kazuistiku.

Z nefarmakologických postupů pak roste počet studií podporujících účinnost a bezpečnost transkraniální magnetické stimulace (Shen et al., 2017) a psychosociálních intervencí (Wang et al., 2018), v praxi pak používané předně v kombinaci s antidepresivy.

## Souhrn

Plášně podávání antidepresiv pacientům přežívším CMP s cílem zmírnit neurologické postižení, zlepšit celkovou prognózu a snížit riziko rozvoje depresivní poruchy se v současnosti po sérii velkých multicentrických studií jeví jako neodůvodněné, alespoň v případě fluoxetinu. V léčbě již rozvinuté deprese po CMP mají antidepresiva, a jako první volba skupina SSRI, silnější evidenci, nicméně vzhledem k zařazovacím kritériím kontrolovaných studií, zde obvykle nejsou zastoupeni pacienti s vážnějším neurologickým postižením či somatickými komorbiditami. Novější antidepresiva byla zatím ověřována jen sporadicky. Vedle farmakologických intervencí přibývá zpráv o účinnosti neurostimulačních metod a psychosociálních intervencí a léčba PSD tak směřuje k multimodálnímu přístupu.

## LITERATURA

1. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19(8): 651–660.
2. Allida S, Cox KL, Hsieh C-F, House A, Hackett ML. Pharmacological, psychological and non-invasive brain stimulation interventions for preventing depression after stroke. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020; 5. Art. No.: CD003689.

3. Angermann CE, Gelbrich G, Störk S, et al. Effect of Escitalopram on All-Cause Mortality and Hospitalization in Patients

With Heart Failure and Depression: The MOOD-HF Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016; 315(24): 2683–2693.

4. Cai W, Mueller C, Li YJ, Shen WD, Stewart R. Post stroke depression and risk of stroke recurrence and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev.* 2019; 50: 102–109.



5. Chen Y, Guo JJ, Zhan S, Patel NC. Treatment effects of antidepressants in patients with post-stroke depression: a meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2006; 40(12): 2115–22.
6. Chen Y, Patel NC, Guo JJ, Zhan S. Antidepressant prophylaxis for poststroke depression: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2007; 22(3): 159–66.
7. Chollet F, Tardy J, Alibacher JF, et al. Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 123–30.
8. Deng L, Sun X, Qiu S, et al. Interventions for management of post-stroke depression: A Bayesian network meta-analysis of 23 randomized controlled trials. *Sci Rep* 2017; 7: 16466.
9. EFFECTS Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19(8): 661–669.
10. FOCUS Trial Collaboration. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019; 393(10168): 265–274.
11. 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; 9: 1017–1025.
12. Jorge RE, Acion L, Moser D, Adams HP Jr, Robinson RG. Escitalopram and enhancement of cognitive recovery following stroke. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(2): 187–96.
13. Jørgensen TSH, Wiium-Andersen IK, Wiium-Andersen MK, et al. Incidence of Depression After Stroke, and Associated Risk Factors and Mortality Outcomes, in a Large Cohort of Danish Patients. *JAMA Psychiatry*. 2016; 73(10): 1032–1040.
14. Juang HT, Chen PC, Chien KL. Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study. *BMC Neurol*. 2015; 15: 86.
15. Kim JS, Lee EJ, Chang DI, Park JH, Ahn SH, Cha JK, Heo JH, Sohn SI, Lee BC, Kim DE, Kim HY, Kim S, Kwon DY, Kim J, Seo WK, Lee J, Park SW, Koh SH, Kim JY, Choi-Kwon S; EMOTION investigators. Efficacy of early administration of escitalopram on depressive and emotional symptoms and neurological dysfunction after stroke: a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Psychiatry*. 2017; 4(1): 33–41.
16. Kubiszewski P, Sugita L, Kourkoulis C, et al. Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use After Intracerebral Hemorrhage With Hemorrhage Recurrence and Depression Severity. *JAMA Neurol*. 2021; 78(1): 61–67.
17. Legg LA, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, Rudberg AS, Kutlubaev MA, Dennis M, Soleimani B, Barugh A, Hackett ML, Hankey GJ, Mead GE. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019; 11. Art. No.: CD009286.
18. Mead GE, Hsieh CF, Lee R, Kutlubaev M, Claxton A, Hankey GJ, Hackett M. Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*. 2013; 44(3): 844–50.
19. Mead GE, Legg L, Tilney R, Hsieh CF, Wu S, Lundström E, Rudberg AS, Kutlubaev M, Dennis MS, Soleimani B, Barugh A, Hackett ML, Hankey GJ. Fluoxetine for stroke recovery: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Stroke*. 2020; 15(4): 365–376.
20. Medeiros GC, Roy D, Kontos N, Beach SR. Post-stroke depression: A 2020 updated review. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 66: 70–80.
21. Mohr P, Melicher T, Knytt P. Vortioxetin: přehled nového antidepressiva. *Psychiatr. praxi* 2016; 17(1): 31–32.
22. Nickel A, Thomalla G. Post-Stroke Depression: Impact of Lesion Location and Methodological Limitations-A Topical Review. *Front Neurol*. 2017; 8: 498.
23. Novák T. Depresivní porucha po cévní mozkové příhodě. *Neurol. praxi*. 2019; 20(5): 377–382.
24. Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18(10): 1011–1017.
25. Qin B, Chen H, Gao W, et al. Efficacy, acceptability, and tolerability of antidepressant treatments for patients with post-stroke depression: a network meta-analysis. *Braz J Med Biol Res*. 2018; 51(7): e7218.
26. Robinson RG, Jorge RE, Moser DJ, Acion L, Solodkin A, Small SL, Fonzeiti P, Hegel M, Arndt S. Escitalopram and problem-solving therapy for prevention of poststroke depression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299(20): 2391–400.
27. Robinson RG, Jorge RE. Post-stroke depression: a review. *Am J Psychiatry* 2016; 173: 221–31.
28. Salter KL, Foley NC, Zhu L, et al. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): 1243–51.
29. Shen X, Liu M, Cheng Y, Jia C, Pan X, Gou Q, Liu X, Cao H, Zhang L. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of post-stroke depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Affect Disord*. 2017; 211: 65–74.
30. Shi Y, Yang D, Zeng Y, Wu W. Risk Factors for Post-stroke Depression: A Meta-analysis. *Front Aging Neurosci*. 2017; 9: 218.
31. 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.
32. Trajkova S, d'Errico A, Soffietti R, Sacerdote C, Ricceri F. Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology* 2019; 53: 142–151.
33. Tsai CS, Wu CL, Chou SY, Tsang HY, Hung TH, Su JA. Prevention of poststroke depression with milnacipran in patients with acute ischemic stroke: a double-blind randomized placebo-controlled trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2011; 26(5): 263–7.
34. Villa RF, Ferrari F, Moretti A. Post-stroke depression: Mechanisms and pharmacological treatment. *Pharmacol Ther*. 2018; 184: 131–144.
35. Wang SB, Wang YY, Zhang QE, Wu SL, Ng CH, Ungvari GS, Chen L, Wang CX, Jia FJ, Xiang YT. Cognitive behavioral therapy for post-stroke depression: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2018; 235: 589–596.
36. Wu QE, Zhou AM, Han YP, Liu YM, Yang Y, Wang XM, Shi X. Poststroke depression and risk of recurrent stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Medicine (Baltimore)*. 2019; 98(42): e17235.
37. Xu XM, Zou DZ, Shen LY, Liu Y, Zhou XY, Pu JC, Dong MX, Wei YD. Efficacy and feasibility of antidepressant treatment in patients with post-stroke depression. *Medicine (Baltimore)*. 2016; 95(45): e5349.
38. Yi ZM, Liu F, Zhai SD. Fluoxetine for the prophylaxis of poststroke depression in patients with stroke: a meta-analysis. *Int J Clin Pract*. 2010; 64(9): 310–7.