

Depresivní porucha po cévní mozkové příhodě

MUDr. Tomáš Novák, Ph.D.

Národní ústav duševního zdraví, Klecany

3. lékařská fakulta UK, Praha

U třetiny pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP) se rozvine klinicky významná deprese (PSD). Vyšší riziko je u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze, rozsáhlejší CMP a výraznějším narušením motorických a kognitivních funkcí. S ohledem na spojení mezi PSD a vyšší mortalitou, horším výsledným fungováním a úrovní motorického a kognitivního postižení, je včasné rozpoznání PSD a její léčba zásadní krok v péči o pacienty po CMP. Dosavadní studie naznačují jak účinnost antidepresiv (AD) v léčbě PSD, tak efekt na celkové fungování včetně zlepšení motorického deficitu, podobně se AD jeví jako potenciálně použitelná preventivní intervence. První volbou zůstávají AD skupiny SSRI, je však nutno počítat s iniciálními nežádoucími účinky a možnými lékovými interakcemi a reflektovat možné zvýšené riziko krvácivých příhod. Jiná antidepresiva jsou buď spojena s vyššími riziky (tricyklická AD) nebo nejsou dostatečně prověřena (novější AD). Vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu, účinnosti u starších osob a efektu na kognitivní funkce se zajímavou alternativou k SSRI jeví vortioxetin. Psychosociální intervence, minimálně zaměřené na edukaci o PSD, podpoře pečovatelských týmů a zvyšování adherence k léčbě jsou nedílnou součástí intervencí a v kombinaci s AD zvyšují šanci na uspokojivý výsledek. Stimulační metody jsou aktuálně rezervované pro závažné případy PSD nebo jako alternativa AD, nicméně důkazy o účinnosti (a u ECT bezpečnosti) jsou limitované.

Klíčová slova: cévní mozková příhoda, depresivní porucha, antidepresiva.

Poststroke depression

One third of stroke survivors develop a clinically significant depression (poststroke depression, PSD). A higher risk is in patients with a history of depressive disorder, a more severe stroke and a more pronounced impairment of motor or cognitive functions. Given the link between PSD and higher mortality, worse outcomes, and a more pronounced motor and cognitive impairment, early recognition of PSD and its treatment is a crucial step in a care after stroke. Previous studies suggest the efficacy of antidepressants (ADs) in both the treatment of PSD and the effect on daily functioning including alleviation of motor impairment, and a possible usefulness of ADs for prophylaxis of PSD. SSRIs remain the first choice in PSD, but initial side effects, drug interactions, and the possible increased risk of bleeding events should be considered. Other ADs are either associated with higher risks (tricyclic ADs) or have not sufficiently proven their effect (newer AD) in PSD. Among them, vortioxetine seems to be an interesting alternative to SSRIs due to its good safety profile, efficacy in the elderly, and an effect on cognitive function. Psychosocial interventions providing at least an education about PSD, a support for caregivers, and strategies to improve adherence to treatment should be an integral part of collaborative care interventions to improve treatment outcome. Stimulation methods are currently reserved for severe PSD cases or as an alternative to ADs, but evidence of efficacy (and of a safety concern in ECT) is limited.

Key words: stroke, poststroke depression, antidepressants.

Úvod

Přes setrvalý pokles incidence a mortality i díky razantnímu zlepšení organizace péče o pacienty v České republice, zůstávají cévní mozkové příhody (CMP) jednou z hlavních pří-

čin mortality i invalidity (Bryndziar et al., 2017). Na invaliditě spojené s následky CMP se vedle poruchy hybnosti, fatických funkcí a kognice podstatně podílí i duševní poruchy. Nejčastější duševní poruchou (mimo kognitivní poruchy)

po CMP je depresivní porucha (tzv. poststroke depression, PSD), která má prokazatelný dopad na prognózu, výsledek léčby, míru invalidity a kvalitu života pacientů (Robinson et Jorge, 2016). Většina informací o PSD se nicméně vzta-

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

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

Národní ústav duševního zdraví, Topolová 748, 250 67 Klecany

Převzato z: Neurol. praxi 2019; 20(5): 377–382

Článek přijat redakcí: 20. 5. 2019

Článek přijat k publikaci: 24. 7. 2019

huje k ischemické CMP, méně k hemoragické CMP, naopak velmi málo je známo o depresivní poruše i dalších duševních poruchách po tranzitních ischemických atakách či po subarachnoidálním krvácení.

Epidemiologie a následky PSD

Výskyt depresivní epizody po CMP je vysoký. Dvě poslední metaanalýzy přinášejí srovnatelné údaje o 29%, respektive 31% prevalenci PSD během pěti let (Ayerbe et al., 2013; Hackett et Pickles, 2014), což jsou výsledky srovnatelné s nálezem o dekádu staršího přehledu (33 %), tedy přibližně trojnásobné riziko v porovnání se stejnou věkovou skupinou bez CMP. Nejvyšší výskyt PSD je zjišťován v prvním roce (Ayerbe et al., 2013), respektive mezi druhým a pátým měsícem po CMP (Hackett et Pickles, 2014). Klinicky významná PSD se může vyskytovat jako jedna epizoda či v rekurentní podobě, přičemž epizody mají navíc větší pravděpodobnost chronického průběhu. Remise u PSD s časným začátkem (do šesti měsíců od CMP) je po jednom roce konstatována u méně než poloviny pacientů (Ayerbe et al., 2013).

PSD je spojena s vyšší mortalitou (hazard ratio 1,4–1,5 proti stavu bez deprese), předně v krátkodobém (do jednoho roku), ale i v delším časovém horizontu (do pěti let). Vyšší mortalita se ukazuje již při výskytu středně závažné PSD a rizikovější jsou depresivní epizody s časným začátkem. Nejvyšší nárůst předčasných úmrtí je patrný ve věkové skupině pod 65 let a hlavní příčinou jsou kardiovaskulární onemocnění (Bartoli et al., 2013). PSD je dále nezávislý prediktor míry motorického postižení a úrovně denního fungování a deprese je dále spojena s vyšším rizikem kognitivních poruch, vyšším rizikem dalších CMP, vyšší frekvencí pádů, horší spoluprací a výsledky při rehabilitaci a nižší kvalitou života (Ayerbe et al., 2011).

Příčiny a prediktory

Pátání po prediktorech PSD nepřináší jednoznačné výsledky (Kutlubaev et Hackett, 2014), nicméně rizikovými faktory se nezdají být pohlaví (na rozdíl od depresivní poruchy je mezi pacienty s PSD jen mírná převaha žen), věk (vyšší věk není spojen s vyšším rizikem), rizikové faktory pro CMP (jako hypertenze, hyperlipidemie či diabetes), opakování CMP, typ CMP (ischemická vs. hemoragická), vzdělání či sociální zázemí

(rodinná situace). Zvýšené riziko je spolehlivěji spojeno pouze s rodinnou anamnézou depresivní poruchy, s výskytem deprese před CMP, závažností a rozsahem CMP, výraznějším postižením motorických, fatických a kognitivních funkcí a horším fungováním v denních aktivitách. Asociace mezi mírou postižení a závažností deprese není nicméně příliš silná a vysvětluje jen asi 10% variability.

Ještě méně vyjasněno je spojení mezi lokalizací léze a rozvojem PSD. Původní studie poměrně přesvědčivě spojovaly vyšší riziko PSD s levostrannými CMP v oblasti bazálních ganglií a frontálního laloku. Tyto nálezy byly následně částečně potvrzovány pouze u pacientů s časným začátkem PSD. Studie s více heterogenními skupinami pacientů, odlišnými způsoby stanovení PSD a použitými zobrazovacími metodami nacházejí spojení jiná, případně žádná a také následné souhrny studií žádný pevnější vztah mezi lokalizací (a to ani na úrovni hemisféry) ne nacházejí. Recentní metaanalýza (zahrnula 43 studií) pak žádnou exkluzivní asociaci nezjistila a referuje především o významné heterogenitě nálezů (Wei et al., 2015). Pouze po selekci pacientů s PSD se začátkem mezi prvním a šestým měsícem zjistila mírnou asociaci s pravostrannými lézemi. Přesto existuje předpoklad, že rozvoj PSD souvisí s narušením struktury a funkce okruhů regulujících emoce a exekutivní funkce a odlišná lokalizace léze či lézí (v oblasti prefrontální kůry, bazálních ganglií, talamu a amygdaly a v oblastech jejich spojení) může vést k obdobné klinické manifestaci.

Další nálezy naznačují, že PSD je spojena s vyššími hladinami kortizolu a narušením zpětnovazebné kontroly produkce kortikoidů, zvýšenou produkcí prozánětlivých cytokinů s následnou redukcí syntézy monoaminů, či sníženou hladinou růstových faktorů (BDNF). Souhrn nálezů biologických markerů dále připouje snížený objem amygdaly a celkové snížení mozkové perfuze (Noonan et al., 2013).

S ohledem na dopad CMP na úroveň fungování jsou přirozeně ve hře i psychosociální faktory. PSD v sobě nepochybně zahrnuje i reakci na ohrožení života a na narušení fungování po CMP v kombinaci se stávající životní situací a úrovní sociálních vztahů. Absence sociální opory (byť ne konstantně) byla zjištěna jako rizikový faktor pro časný nástup PSD či pro její závažnost, ale nikoli pro rozvoj PSD obecně (Robinson et Jorge, 2016).

Diagnostika a screening

Pro PSD ve stávajících diagnostických systémech, tedy Mezinárodní klasifikaci nemocí (MKN 10) a Diagnostickém a statistickém manuálu (DSM 5), nejsou zavedena specifická kritéria. MKN 10 disponuje pouze obecnou jednotkou Organická porucha nálady, která se kritérii neodlišuje od jiných epizod poruch nálady (tedy včetně depresivní), pouze je zde vymezena časová návaznost na celkové onemocnění či postižení mozku, s možností základní onemocnění specifikovat. Podobně DSM 5 zná pouze jednotku Depresivní porucha způsobená jinými zdravotními stavy. Oba systémy obdobně vymezují jako klíčové příznaky depresivní nálady a ztrátu potěšení a zájmu (anhedonii) a přítomnost minimálně pěti příznaků. Vedle klíčových to jsou poruchy spánku (insomnie ale i hypersomie), chuti k jídlu (obvykle pokles), zpomalení psychomotorického tempa a zvýšená unavitelnost, zhoršení pozornosti a obtížné myšlení, pocity selhání, výčitky a snížené sebehodnocení, narušení vůle a iniciativy, myšlenky na smrt a sebevražedné jednání. Klinické stavy s dílčí manifestací, které nedosahují hranice depresivní poruchy, pak lze diagnostikovat jako poruchy přizpůsobení a jako intervenci zvažovat nefarmakologické postupy.

Problém při stanovení diagnózy nicméně přináší překryv některých příznaků CMP a PSD, jako je ochuzení mimiky, chudá a monotónní řeč, omezení aktivit a snížená iniciativa nebo zvýšená unavitelnost, problémem je často též omezená možnost reference subjektivních obtíží pro poruchu fatických či kognitivních funkcí (Robinson et Jorge, 2016). Nezbytné je tedy po příznacích aktivně pátrat a využívat informace od blízkých a pečujících osob. Vedle obvyklých příznaků může na depresi ukazovat např. snížená produkce řeči (nechuť mluvit), podrážděnost a negativismus, častá plačtivost, pocity beznaděje, absence smyslu denních aktivit a nezapojování se do nich, nevíra ve zlepšení stavu, odmítání či nespoupráve při léčbě (rehabilitace, léčiva), odmítání pomoci v každodenním fungování nebo zdůrazňování vlastní zbytečnosti a zatěžování okolí.

Vedle diagnostiky v rukou specialistů se testují vhodné nástroje k plošnému užití pro detekci rizikových pacientů. Mezi řadou dotazníků a hodnotících stupnic se jako nejcitlivější nástroje ukazují Center of Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D), Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) a Patient Health

Questionnaire (PHQ-9) (Meader et al., 2014), přičemž dvě poslední stupnice mají svou českou verzi a poslední (PHQ-9) je navíc poměrně krátká a použitelná i pro sebeposuzování.

Zdravotní dotazník – 9 (PHQ-9): Jak často Vás trápil některý z uvedených problémů v posledních dvou týdnech? Vůbec ne: 0; několik dní: 1; více než polovinu dní: 2; téměř každý den: 3:

- malý zájem nebo potěšení z věcí, které děláte,
- pocit, že jste na dně, pocit deprese nebo beznaděje,
- potíže s usínáním, přerušovaným spánkem nebo s přílišným spaním,
- pocit únavy nebo málo energie,
- malá chuť k jídlu nebo přejídání,
- měl/a jste ze sebe špatný pocit – že se Vám život nevydařil nebo že jste zklamal/a sám/sama sebe nebo svou rodinu,
- potíže se soustředěním, např. na čtení novin nebo sledování televize,
- pohyboval/a jste se nebo mluvil/a tak pomalu, že si toho druhí mohli povšimnout? Nebo naopak – byl/a jste tak nepokojný/á a neklidný/á, že jste se pohyboval/a mnohem víc než obvykle,
- myšlenky, že by vám bylo lépe, kdybyste byl/a mrtev/mrtva nebo si nějakým způsobem ublížil/a.

Bodový rozsah dotazníků je 0–27, přičemž za hranici pro klinicky relevantní depresivní obtíže se obvykle považuje 10 bodů a více. Zkrácená verze, PHQ-2 zahrnující pouze dvě první otázky (0–6 bodů, hranice ≥ 3), se ukázala jako užitečná u chronicky nemocných pacientů (kardiovaskulární a onkologická onemocnění), byť s mírně vyšší úrovní falešné positivity, u screeningového nástroje nicméně akceptovatelné. PHQ-9 nebo PHQ-2 jsou tedy aktuálně hlavními kandidáty na rychlou detekci PSD pro použití v běžné klinické praxi (Towfighi et al., 2017). Zavedení plošného screeningu s sebou nese vyšší personální a finanční náklady a nutně tudíž vyžaduje důkazy o lepším výsledku pro pacienty. Dosavadní studie nicméně ukazují, že bez dalších navazujících intervencí (např. program AIM – Activate-Initiate-Monitor, tedy edukce o porozumění depresi a přijetí léčby, zahájení léčby antidepresivy a průběžné sledování adherence k léčbě; Williams et al., 2007) přináší samotný screening následovaný pouze léčbou antidepresivy jen skromný benefit.

Léčebné intervence

Léčebné intervence zahrnují především antidepresiva (AD), dále psychosociální intervence a zatím spíše okrajově stimulační metody. Vedle odstranění či zmírnění příznaků deprese se zkoumá i dopad léčebných intervencí na motorické a kognitivní postižení či celkové fungování. S ohledem na vysoký výskyt PSD a pozitivní výsledky některých antidepresivních intervencí i na nedepresivní pacienty (zlepšení motorických funkcí a celkového fungování) a při předpokladu neuroprotektivního efektu AD je též testován přínos plošných antidepresivních intervencí, ať už s cílem prevence PSD či posílení rehabilitačních postupů (Paolucci, 2017).

Antidepresiva v akutní léčbě

Přes vysoký výskyt PSD a její prokazatelný dopad na prognózu pacientů, není v klinické praxi použití antidepresiv příliš rozšířené. Důvody jsou jak na straně lékařů kvůli obavám z nežádoucích účinků a lékových interakcí u pacientů vyššího věku často s výraznou polypragmazií, tak nedůvěra na straně pacientů, která se pak vedle odmítání léčby projevuje i nízkou adherencí k léčbě započaté (Paolucci, 2017).

Účinnost AD v léčbě PSD je odvozena z několika menších kontrolovaných studií staršího data (většina před rokem 2005) a následných metaanalýz, z nich poslední hodnotila 11 studií (740 pacientů, průměrný věk 67 let, trvání léčby 4–26 týdnů) a zjistila významný rozdíl AD proti placebo jak v redukci depresivní symptomatiky, tak podílu odpovědí (Xu et al., 2016). Výsledky též naznačují lepší výsledek u starších pacientů, žen a při méně závažné depresi. Současně konstatuje srovnatelnou míru setrvání v léčbě, byť výskyt nežádoucích účinků byl u aktivní léčby vyšší (nejčastěji gastrointestinální obtíže, cefalea, závratě a elevace transamináz). Testovaná AD zahrnovala tricyklická AD (TCA, tři studie: nortriptylin a doxepin), selektivní inhibitory zpětného vychytávání serotoninu (SSRI, sedm studií: citalopram, fluoxetin, paroxetin a sertralin), reboxetin (1) a trazodon (2). Separátní analýza studií s SSRI ukazuje na středně významný rozdíl proti placebo (standardizovaný rozdíl 0,53), nutno však doplnit, že dvě dosud největší studie nachází mezi paroxetinem a sertralinem v porovnání s placebem jen marginální rozdíl. Některé studie dále ukazují pozitivní výsledky pouze v sekundárních ukazatelích, jako bylo zlepšení

kognitivních funkcí či denních aktivit, zatímco při separátní analýze po jednotlivých AD byl zjištěn účinek na depresivní příznaky pouze u paroxetinu, citalopramu (ale nikoli u sertralinu a fluoxetinu), trazodonu, reboxetinu, nortriptylinu a doxepinu (Sun et al., 2017; Qin et al., 2018). Předčasné ukončení účasti ve studii či výskyt nežádoucích účinků byl u všech AD s výjimkou TCA srovnatelný s placebem (Qin et al., 2018). Nástup účinku AD a tedy minimální délku léčby do rozhodnutí o změně při neúčinnosti, nelze jednoznačně určit, byť studie s trváním nad osm týdnů byly převážně úspěšnější než studie kratší. Omezením většiny studií je vyloučení pacientů s afázií a významnější kognitivní poruchou, ale také pacientů se závažnějšími somatickými komorbiditami, což brání zobecnění výsledků pro běžnou klinickou praxi (Towfighi et al., 2017). Přes pozitivní nálezy v klinických studiích jsou TCA v klinické praxi využívána jen jako rezervní preparáty se značnou opatrností pro vysoké riziko nežádoucích účinků, jako jsou ortostatická hypotenze s rizikem pádů, arytmie, obstrukce či močová retence, ale i pro zvýšené riziko deliria a narušení kognitivních funkcí z důvodu významného anticholinergního efektu.

Antidepresiva v prevenci PSD

S ohledem na vysoký výskyt PSD a její dopad na prognózu pacienta jsou pokusy testovat přínos časného nasazení AD po CMP nedepresivním pacientům odůvodněny. Dosud byl v klinických studiích zkoušen preventivní potenciál několika AD (fluoxetin 10–40 mg, sertralin 50 mg, escitalopram 5–10 mg, mianserin 60 mg, mirtazapin 30 mg, milnacipran 100 mg a nortriptylin 25–100 mg) při nasazení obvykle do měsíce od CMP (rozpětí jeden den až šest měsíců) a s následným sledováním obvykle jeden rok. Souhrn výsledků ukazuje významnou redukci výskytu PSD v aktivní skupině proti placebo jak pro AD souhrnně, tak specificky u SSRI (Salter et al., 2013). Výsledky též naznačují, že benefit proti placebo roste s délkou sledování a při kratším čase mezi CMP a nasazením AD. Vyšší výskyt závažnějších příhod při podávání AD nebyl v těchto studiích zaznamenán. Vedle předcházení PSD ukazují některé studie také na zlepšení motorických a kognitivních funkcí a celkového fungování u nedepresivních pacientů užívajících AD. Definitivní doporučení o preventivních intervencích dosud neexistuje a na základě

dosavadních studií nelze rozhodnout, zda při plošném nasazení AD (nebo jen u osob v riziku PSD) převažuje benefit nad riziky (Towfighi et al., 2017). Preventivní roli by s ohledem na minimální rizika mohly spíše plnit psychosociální intervence, při plošném zavedení jsou však významně náročnější a v přímém srovnání s AD i méně účinné (Hackett et al., 2008).

SSRI

Vedle středně významné účinnosti SSRI v redukci depresivních příznaků naznačují některé studie i možnost zlepšení celkového fungování a zmírnění motorického a kognitivního postižení. SSRI jsou v indikaci PSD první volbou, nicméně u fluoxetinu, paroxetinu a fluvoxaminu je nutno zohlednit potenciálně významné lékové interakce, u paroxetinu středně významný anticholinergní efekt, u fluoxetinu (respektive metabolitu norfluoxetinu) dlouhý biologický poločas a u citalopramu (a patrně i u escitalopramu) prodloužení QT intervalu při vyšších dávkách a přítomnosti jiných rizikových faktorů. Sertralin (50–100 mg) a escitalopram (5–10 mg) se tak jeví jako léčiva volby. Obě byla shledána bezpečnými jak u pacientů po CMP (v léčbě PSD nebo její prevenci), tak u pacientů se závažnými kardiovaskulárními onemocněními (O'Connor et al., 2010; Kim et al., 2018). Obvyklé příznaky jako nechutenství, nevolnost, bolesti hlavy či poruchy spánku nebývají obvykle závažné a odeznívají v průběhu prvních týdnů léčby, zvláště pokud se zahájí nízkou dávkou. Stále nedořešenou otázkou bezpečnosti podávání SSRI však zůstává možnost zvýšeného rizika krvácivých příhod (včetně mozkových). Publikovány byly výsledky kohort pacientů po CMP, kde bylo užívání SSRI spojeno s vyšší mortalitou (Ayerbe et al., 2014), studie, které konstatovaly mírný nárůst úmrtí (předně pro krvácivé příhody), ale snížení nových kardiovaskulárních příhod, a studie, které našly naopak významně menší riziko úmrtí do jednoho roku od CMP mezi uživateli SSRI (Mortensen et al., 2013). Přestože lze z epidemiologických studií stanovit asociaci a nikoli kauzalitu a tudíž zvýšená mortalita u uživatelů SSRI může odrážet situaci, kdy jsou v klinické praxi AD častěji nasazována celkově závažněji postiženým pacientům, je obezřetnost na místě, zvláště pokud by se uvažovalo o preventivním nasazování SSRI rizikovým (případně všem) pacientům bez přítomnosti PSD. Obvyklá délka

podávání SSRI (ale i dalších AD) je 6–12 měsíců, při rekurenci obtíží je pak léčba dlouhodobá. Při rozhodnutí o ukončení léčby AD je nutno (u SSRI zvláště) pamatovat na syndrom z vysazení.

Jiná antidepresiva

Antidepresiva skupiny inhibitoru zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu (SNRI) jsou spojena s obdobným rizikem krvácivých příhod jako SSRI, ale i častějším výskytem vzestupu krevního tlaku (venlafaxin), výhodou naopak může být určitá evidence o účinku na bolestivé stavy (duloxetin). Specifický význam blokády zpětného vychytávání noradrenalinu pro léčbu PSD lze vyvodit i z dobrých výsledků dosažených při léčbě reboxetinem (v ČR nedostupné AD, které se navíc v léčbě deprese u dospělých příliš neosvědčilo) a nortriptylinem (Sun et al., 2017). Venlafaxin (v dávce 75–150 mg) byl dosud zkoušen pouze v otevřených studiích, další zástupce SNRI milanciapan (v ČR nedostupný) pak v kontrolované studii dokládající jeho preventivní účinek a duloxetin (v ČR není indikován pro léčbu deprese), který v jedné studii dosáhl v akutní léčbě lepších výsledků než citalopram a sertralin (Karaikos et al., 2012) a byl též účinný v prevenci PSD. V případě poruch spánku je možné zvažovat použití trazodonu, který byl zkoušen v akutní léčbě deprese (v dávkách 50–300 mg, nutno zohlednit zvýšené riziko hypotenze a pádů), nebo mianserinu a mirtazapinu (blokáda presynaptických alfa 2 receptorů), které byly použity ve studiích preventivních (vyšší riziko sedace a pádů, případně váhový přírůstek). Ostatní AD (bupropion, moklobemín, agomelatin) nemají v indikaci PSD dosud žádnou evidenci.

Vortioxetin

Jako zajímavá možnost v léčbě PSD se jeví nové AD s multimodální aktivitou zahrnující inhibici zpětného vychytávání serotoninu, blokádu serotoninových receptorů 5-HT₃, 5-HT₇ a 5-HT_{1D}, dále je parciálním agonistou 5-HT_{1B} a antagonistou 5-HT_{1A} receptorů (Mohr et al., 2016). V separátní analýze pacientů s depresí nad 55 let byla prokázána jak jeho účinnost (v dávce 10 a 20 mg), tak bezpečnost, která byla u závažných nežádoucích účinků srovnatelná s placebem a současně nebylo zjištěno ovlivnění s krevního tlaku, EKG parametrů, jaterních funkcí či váhy (Nomikos et al., 2017). Současně nebylo zjiš-

těno zvýšení riziko krvácivých příhod ani interakce s kyselinou acetylsalicylovou či warfarinem. Mezi častější nežádoucí účinky patří nauzea, bolest hlavy, průjem, závrť, sucho v ústech, zácpa, únava zvracení a úzkost, jsou však méně časté než u SSRI. Vedle antidepresivního účinku je opakovaně prokazován prokognitivní efekt vortioxetinu (exekutivní funkce, pozornost, rychlost zpracování informací a paměť), který se ukazuje být na antidepresivním efektu nezávislý (McIntyre et al., 2016). Díky antidepresivní účinnosti i ve vyšším věku společně s efektem na kognici a současně přijatelný bezpečnostní profil představuje vortioxetin mezi stávajícími antidepresivy perspektivní možnost v léčbě PSD (Paolucci, 2017).

Psychosociální intervence

Starší metaanalýza účinnosti antidepresivních intervencí u PSD nezjistila benefit psychosociálních intervencí (kognitivně behaviorální terapie, podpůrná psychoterapie a motivační rozhovory). Nevyloučila nicméně přídavný efekt, pokud jsou intervence poskytovány souběžně s AD (Hackett et al., 2008). Podobně dosavadní studie ukazují omezený přínos poskytování informací o PSD nebo rozšířenější psychoedukace, pokud nejsou spojeny s AD léčbou. Naopak novější studie testující intervence vyvinuté přímo pro zvládání PSD již určitý efekt naznačují (Mitchell et al., 2009). Psychosociální intervence (včetně psychoedukace) se nicméně zdají být prospěšné zejména, jsou-li poskytovány nedeprativním pacientům (bez výraznějšího kognitivního narušení) s cílem rozvoji deprese předcházet (i zde více při kombinaci s AD). Psychosociální intervence mají dále přidanou hodnotu v přesahu směrem k pečujícím osobám a mohou tak snížit zátěž spojenou s péčí o osoby po CMP.

Stimulační metody

Použití elektrokonvulzivní terapie u PSD je vyhrazeno pro refrakterní a život ohrožující stavy a je opřeno pouze o kazuistiku a doporučení expertů. Pokud se k terapii přistoupí, pak po dosažení uspokojivé stabilizace somatického stavu, s bezpečným odstupem od CMP (obvykle tři měsíce), s nižší intenzitou energie, s delšími odstupy mezi aplikacemi (2× týdně) a menším počtem aplikací (4–6) a preferenčně s unilaterálním umístěním elektrod (Towfighi et al., 2017).

Pro část pacientů by se alternativou k farmakoterapii nebo její augmentaci mohly stát neinvazivní stimulační metody, jako transkraniální magnetická stimulace či transkraniální elektrická stimulace (stejněsměrným proudem), se kterými již byly provedeny první kontrolované studie dokládající bezpečnost a předběžně i účinnost intervencí (Bucur et Papagno, 2018).

Závěr

U třetiny pacientů po CMP se nejčastěji během prvního roku rozvine klinicky významná deprese (PSD). Vyšší riziko je u pacientů s depresivní poruchou v anamnéze, rozsáhlejší CMP a výraznějším narušením motorických a kognitivních funkcí, zatímco věk, pohlaví, rizikové faktory pro CMP či lokalizace léze nemají jednoznačnou prediktivní hodnotu. S ohledem na spojení mezi PSD a vyšší mortalitou, horším výsledným fungováním a úrovní motorického

a kognitivního postižení, je včasné rozpoznání PSD a její léčba zásadní krok v péči o pacienty po CMP. Diagnostika PSD není vždy snadná kvůli překryvu některých příznaků (chudá mimika a psychomotorické tempo, zvýšená únava a snížená celková aktivita) s následky CMP a narušení schopnosti obtíže reportovat (afázie, kognitivní deficit) a ani dostupné screeningové nástroje plně neodráží specifika PSD. Při podezření na PSD (vedle obvyklých depresivních příznaků projevy nespokojenosti při léčbě, podrážděnost, nechuť komunikovat, odmítání pomoci blízkých osob, apod.) je tak vhodné konzultovat psychiatra se znalostí problematiky. Včasná léčba může nejen zlepšit depresivní příznaky, ale i celkovou prognózu pacienta. Dosavadní studie naznačují jak účinnost AD v léčbě PSD, tak efekt na celkové fungování včetně zlepšení motorického deficitu, podobně se AD jeví jako potenciálně použitelné v prevenci rozvoje PSD.

První volbou zůstávají AD skupiny SSRI, je však nutno počítat s iniciálními nežádoucími účinky a lékovými interakcemi a reflektovat možné zvýšené riziko krvácivých příhod. Jiná antidepresiva jsou buď spojena s vyššími riziky (tricyklická AD) nebo nejsou dostatečně prověřena (novější AD). Vzhledem k dobrému bezpečnostnímu profilu, účinnosti u starších osob a efektu na kognitivní funkce se zajímavou alternativou k SSRI jeví vortioxetin. Psychosociální intervence, minimálně zaměřené na edukaci o PSD, podpoře pečovatelských a zvyšování adherence k léčbě jsou nedílnou součástí intervencí a v kombinaci s AD zvyšují šanci na uspokojivý výsledek. Stimulační metody jsou aktuálně rezervované pro závažné případy PSD nebo jako alternativa AD, nicméně důkazy o účinnosti (a u ECT bezpečnosti) jsou limitované.

Práce byla podpořena projektem č. LO1611 za finanční podpory MŠMT v rámci programu NPU I.

LITERATURA

1. Ayerbe L, Ayis S, Rudd AG, Heuschmann PU, Wolfe CD. Natural history, predictors, and associations of depression 5 years after stroke: the South London Stroke Register. *Stroke* 2011; 42: 1907–1911.
2. Ayerbe 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; 202: 14–21.
3. Ayerbe L, Ayis S, Crichton SL, Rudd AG, Wolfe CD. Explanatory factors for the increased mortality of stroke patients with depression. *Neurology* 2014; 83: 2007–2012.
4. Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocarno C, Mantero V, Carrà G, Agostoni E, Clerici M. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Stroke Res Treat*. 2013; 2013: 862978.
5. Bryndiar T, Šedová P, Mikulík R. Incidence cévní mozkové příhody v Evropě – systematická review. *Cesk Slov Neurol N* 2017; 80/113(2): 180–189.
6. Bucur M, Papagno C. A systematic review of noninvasive brain stimulation for post-stroke depression. *J Affect Disord*. 2018; 238: 69–78.
7. O'Connor CM, Jiang W, Kuchibhatla M, Silva SG, Cuffe MS, Callwood DD, Zakhary B, Stough WG, Arias RM, Rivelli SK, Krishnan R; SADHART-CHF Investigators. Safety and efficacy of sertraline for depression in patients with heart failure: results of the SADHART-CHF (Sertraline Against Depression and Heart Disease in Chronic Heart Failure) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(9): 692–699.
8. 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.
9. Hackett ML, Anderson CS, House A, Xia J. Interventions for treating depression after stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; CD003437.
10. Karaiskos D, Tzavellas E, Spengos K, Vassilopoulos S, Pappargopoulos T. Duloxetine versus citalopram and sertraline in the treatment of poststroke depression, anxiety, and fatigue. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2012; 24: 349–353.

11. Kim JM, Stewart R, Lee YS, Lee HJ, Kim MC, Kim JW, Kang HJ, Bae KY, Kim SW, Shin IS, Hong YJ, Kim JH, Ahn Y, Jeong MH, Yoon JS. Effect of Escitalopram vs Placebo Treatment for Depression on Long-term Cardiac Outcomes in Patients With Acute Coronary Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018; 320(4): 350–358.
12. Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies. *Int J Stroke* 2014; 9: 1026–1036.
13. Meader N, Moe-Byrne T, Llewellyn A, Mitchell AJ. Screening for poststroke major depression: a meta-analysis of diagnostic validity studies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 198–206.
14. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016; 19(10): pyw055.
15. Mitchell PH, Veith RC, Becker KJ, Buzaitis A, Cain KC, Fruin M, Tirschwell D, Teri L. Brief psychosocial-behavioral intervention with antidepressant reduces poststroke depression significantly more than usual care with antidepressant: living well with stroke: randomized, controlled trial. *Stroke* 2009; 40: 3073–3078.
16. Mohr P, Melicher T, Knytt P. Vortioxetin: přehled nového antidepresiva. *Psychiatr. praxi* 2016; 17(1): 31–32.
17. Mortensen JK, Larsson H, Johnsen SP, Andersen G. Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome among patients with ischemic stroke: a nationwide propensity score-matched follow-up study. *Stroke* 2013; 44: 420–426.
18. Nomikos GG, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectr*. 2017; 22(4): 348–362.
19. Noonan K, Carey LM, Crewther SG. Meta-analyses indicate

- associations between neuroendocrine activation, deactivation in neurotrophic and neuroimaging markers in depression after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22: e124–e135.
20. Paolucci S. Advances in antidepressants for treating post-stroke depression. *Expert Opin Pharmacother*. 2017; 18(10): 1011–1017.
21. Qin B, Chen H, Gao W, Zhao LB, Zhao MJ, Qin HX, Chen W, Chen L, Yang MX. 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.
22. Robinson RG, Jorge RE. Post-Stroke Depression: A Review. *Am J Psychiatry*. 2016; 173(3): 221–231.
23. Salter KL, Foley NC, Zhu L, Jutai JW, Teasell RW. Prevention of poststroke depression: does prophylactic pharmacotherapy work? *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2013; 22(8): 1243–1251.
24. Sun Y, Liang Y, Jiao Y, Lin J, Qu H, Xu J, Zhao C. Comparative efficacy and acceptability of antidepressant treatment in poststroke depression: a multiple-treatments meta-analysis. *BMJ Open*. 2017; 7(8): e016499.
25. Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, Skolarus LE, Whooley MA, Williams LS; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke Depression: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017; 48(2): e30–e43.
26. Wei N, Yong W, Li X, Zhou Y, Deng M, Zhu H, Jin H. Post-stroke depression and lesion location: a systematic review. *J Neurol*. 2015; 262: 81–90.
27. Williams LS, Kroenke K, Bakas T, Plue LD, Brizendine E, Tu W, Hendrie H. Care management of poststroke depression: a randomized, controlled trial. *Stroke* 2007; 38: 998–1003.
28. 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.