



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

Διευθυντής ΠΜΣ: Καθηγητής ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία

*Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών στην εμφάνιση αγγειακών εγκεφαλικών
επεισοδίων και στην αποκατάσταση των ασθενών*

Σειρά Κωνσταντίνα

Ψυχολόγος

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των απαιτήσεων για την απόκτηση του Μεταπτυχιακού
Διπλώματος Ειδίκευσης «ΝΕΥΡΟΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ»

Λάρισα, Ιούνιος 2025



UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
DEPARTMENT OF MEDICINE



POSTGRADUATE PROGRAM
NEUROREHABILITATION

Postgraduate Program Director: Professor EFTHIMIOS G. DARDIOTIS

Postgraduate Thesis

*«The Impact of Antidepressants on the Incidence of Cerebrovascular Stroke and
Patient Recovery»*

Postgraduate Student's Name

Seira Konstantina

Psychologist

Submitted for partial completion of

requirements in order to obtain the

Master of Science Degree on

«NEUROREHABILITATION»

Larissa, June 2025

«Βεβαιώνω ότι η παρούσα διπλωματική εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας:

Υπογραφή: »

ΣΕΙΡΑ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, 2025

ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ ΤΟΥ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΟΣ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΕΥΘΥΜΙΟΣ Γ. ΔΑΡΔΙΩΤΗΣ

ΑΝΑΠΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Επιβλέπων:

Χατζηευθυμίου Αποστολία, Αναπλ. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας ΠΘ Τμήμα Ιατρικής

Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:

1. Χατζηευθυμίου Αποστολία- (Επιβλέπουσα),
2. Ευθύμιος Δαρδιώτης
3. Μάρκος Σγάντζος

Αναπληρωματικό μέλος:

.....

Τίτλος εργασίας στα αγγλικά

The Impact of Antidepressants on the Incidence of Cerebrovascular Stroke and Patient Recovery

Ευχαριστίες

Με την παρούσα διπλωματική εργασία ολοκληρώνονται οι σπουδές μου στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών «Νευροαποκατάσταση» του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Αρχικά, επιθυμώ να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον Καθηγητή Νευρολογίας και Διευθυντή του προγράμματος κ. Δαρδιώτη Ευθύμιο ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να συμμετάσχω στο πρόγραμμα. Ιδιαίτερα επιθυμώ να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα. Χατζηευθυμίου Αποστολία, Αναπλ. Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας ΠΘ Τμήμα Ιατρικής, η οποία με την επιστημονική της καθοδήγηση και τις εύστοχες παρατηρήσεις της με βοήθησε να φέρω εις πέρας την εργασία μου. Τέλος, ιδιαίτερη ευγνωμοσύνη εκφράζω στην οικογένειά μου για την αδιάκοπη στήριξή της σε κάθε μου βήμα.

Με εκτίμηση,

Σειρά Κωνσταντίνα.

Περιεχόμενα

Ευχαριστίες	5
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	8
ABSTRACT	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΣΚΟΠΟΣ	13
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	14
Κριτήρια επιλογής μελετών	14
Αναζήτηση βιβλιογραφίας	15
Πηγές και Βάση Δεδομένων της Μελέτης	16
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	17
Συχνότητα ΑΕΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά	17
3.1 Βαρύτητα και πρόγνωση ΑΕΕ σε σχέση με την αντικαταθλιπτική αγωγή	24
3.2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης των αντικαταθλιπτικών	27
3.3.1 Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης	29
3.3.2 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά	32
3.3.3 Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs - Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης)	34
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	38
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	42
ΑΠΟΨΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ	47
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	49

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1 Κίνδυνος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) σε Χρήστες

Αντικαταθλιπτικών..... 19

Πίνακας 2 Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων σχετικά με τη Βαρύτητα και την Πρόγνωση του ΑΕΕ. 25

Πίνακας 3 Επιδράσεις των SSRIs στον Κίνδυνο ΑΕΕ και στην Αποκατάσταση..... 31

Πίνακας 4 Σύνοψη των επιπτώσεων των TCAs στον κίνδυνο και την αποκατάσταση του
εγκεφαλικού επεισοδίου..... 34

Πίνακας 5 Σύνοψη των επιπτώσεων των SNRIs στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και την
αποκατάσταση..... 38

ΛΙΣΤΑ ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΩΝ

Συντομογραφία	Αγγλικά	Ελληνικά
5-HT	5-Hydroxytryptamine (Serotonin)	5-Υδροξυτρυπταμίνη (Σεροτονίνη)
ΑΕΕ	Vascular Stroke	Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο
BBB	Blood-BrainBarrier	Αιματοεγκεφαλικός Φραγμός
BDNF	Brain-DerivedNeurotrophicFactor	Εγκεφαλικός Νευροτροφικός Παράγοντας
CBF	CerebralBloodFlow	Εγκεφαλική Αιματική Ροή
CI	ConfidenceInterval	Διάστημα Εμπιστοσύνης
CNS	CentralNervousSystem	Κεντρικό Νευρικό Σύστημα
fMRI	FunctionalMagneticResonanceImaging	Λειτουργική Μαγνητική Τομογραφία
HR	HazardRatio	Αναλογία Κινδύνου
ICH	IntracerebralHemorrhage	Ενδοεγκεφαλική Αιμορραγία
IL-1β	Interleukin-1 Beta	Ιντερλευκίνη-1β
IL-6	Interleukin-6	Ιντερλευκίνη-6
MI	MyocardialInfarction	Έμφραγμα του Μυοκαρδίου
mRS	ModifiedRankinScale	Τροποποιημένη Κλίμακα Rankin (εκτίμηση αναπηρίας μετά από ΑΕΕ)
NE	Norepinephrine	Νορεπινεφρίνη
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale	Εθνική Κλίμακα Εγκεφαλικού των NIH
NO	NitricOxide	Μονοξείδιο του Αζώτου
OR	OddsRatio	Λόγος Πιθανοτήτων
RCT	RandomizedControlledTrial	Τυχαιοποιημένη Ελεγχόμενη Κλινική Δοκιμή
SAH	SubarachnoidHemorrhage	Υπαραχνοειδής Αιμορραγία
SERT	SerotoninTransporter	Μεταφορέας Σεροτονίνης
SNRI	Serotonin-NorepinephrineReuptakeInhibitors	Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης
SSRI	SelectiveSerotoninReuptakeInhibitors	Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης
TCA	TricyclicAntidepressants	Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά
TNF-α	TumorNecrosisFactor Alpha	Παράγοντας Νέκρωσης Όγκων-α

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα μελέτη έγινε ανασκόπηση της διεθνούς, πρόσφατης βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στη συχνότητα εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ), στην έκβαση του ΑΕΕ και στην αποκατάσταση των ασθενών.

Η επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη λειτουργία του εγκεφάλου, σε συνάρτηση με την εμφάνιση και έκβαση του ΑΕΕ, εξαρτάται από τον τύπο του φαρμάκου, τη διάρκεια λήψης του και την πιθανή ύπαρξη συννοσηροτήτων.

Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) έχουν αντιθρομβωτική δράση, επηρεάζουν ευνοϊκά τη λειτουργία του ενδοθηλίου και ως εκ τούτου μπορεί να μειώσουν την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ. Αντίθετα, αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αιμορραγικού ΑΕΕ, όπως και την πιθανότητα υποτροπής του ΑΕΕ. Οι SSRIs δεν φαίνεται να επηρεάζουν την αποκατάσταση των ασθενών μετά από ΑΕΕ.

Για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) περιορισμένος αριθμός μελετών δείχνει ότι αυξάνουν τον κίνδυνο ΑΕΕ κυρίως έμμεσα λόγω υπέρτασης και επίδρασης στον καρδιακό ρυθμό. Παρόμοια και οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης (SNRIs) μπορεί να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση και να επηρεάσουν την εμφάνιση ΑΕΕ.

Η παρούσα μελέτη υποδεικνύει ότι οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο ΑΕΕ απαιτούν εξατομικευμένες προσεγγίσεις στη χορήγηση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Απαιτείται η προσεκτική αξιολόγηση των κινδύνων και του οφέλους της αντικαταθλιπτικής θεραπείας.

Λέξεις Κλειδιά: Αντικαταθλιπτικά, εγκεφαλικό επεισόδιο, ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αποκατάσταση

ABSTRACT

The present study reviews recent international literature on the impact of antidepressant use on the incidence of cerebrovascular stroke, stroke outcomes, and patient recovery. The effect of antidepressants on brain function, in relation to both stroke onset and prognosis, appears to depend on the type of medication, the duration of treatment, and the presence of comorbid conditions.

Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) exhibit antithrombotic properties and positively influence endothelial function, potentially reducing the risk of ischemic stroke. Conversely, they have been associated with an increased risk of hemorrhagic stroke and stroke recurrence. However, SSRIs do not appear to significantly influence post-stroke recovery outcomes.

Regarding tricyclic antidepressants (TCAs), a limited number of studies suggest an increased risk of stroke, primarily due to indirect mechanisms such as hypertension and disturbances in cardiac rhythm. Similarly, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) may elevate blood pressure and consequently influence stroke incidence.

This study highlights the need for individualized approaches to antidepressant therapy in patients at elevated risk of stroke. Careful assessment of the potential risks and benefits of antidepressant treatment is essential.

Keywords: Antidepressants, stroke, ischemic stroke, hemorrhagic stroke, rehabilitation

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα Αγγειακά Εγκεφαλικά Επεισόδια (ΑΕΕ) αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες θνησιμότητας και αναπηρίας παγκοσμίως. Ειδικότερα, ο όρος ΑΕΕ αναφέρεται στη διακοπή της αιμάτωσης του εγκεφάλου, που μπορεί να προκληθεί είτε από την απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου (ισχαιμικό ΑΕΕ) είτε από τη ρήξη ενός αγγείου (αιμορραγικό ΑΕΕ).

Τα ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν περίπου το 85% όλων των εγκεφαλικών και προκαλούνται όταν ένας θρόμβος ή μια πλάκα παρεμποδίζει τη ροή του αίματος στον εγκέφαλο, με αποτέλεσμα την έλλειψη οξυγόνου και θρεπτικών ουσιών, που προκαλεί τον θάνατο των εγκεφαλικών κυττάρων (Sacco et al., 2021). Τα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια αντιπροσωπεύουν περίπου το 15% των εγκεφαλικών επεισοδίων και προκαλούνται από ρήξη ενός αιμοφόρου αγγείου στον εγκέφαλο, οδηγώντας σε αιμορραγία και βλάβη του εγκεφαλικού ιστού (Qureshi et al., 2020).

Τα ΑΕΕ αποτελούν παγκοσμίως την τρίτη κύρια αιτία θανάτου και την κύρια αιτία αναπηρίας σε ενήλικες. Πάνω από 13 εκατομμύρια άνθρωποι προσβάλλονται κάθε χρόνο από ΑΕΕ, περίπου 5.5 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο αποδίδονται σε ΑΕΕ και 5 εκατομμύρια άνθρωποι υφίστανται μόνιμες αναπηρίες (Feigin et al., 2019). Μετά από ένα ΑΕΕ, περίπου το 75% των επιζώντων παρουσιάζει κάποιο βαθμό αναπηρίας, που μπορεί να περιλαμβάνει μείωση των κινητικών ικανοτήτων, διαταραχές στην ομιλία και την επικοινωνία, γνωστικές και ψυχικές δυσλειτουργίες (Cramer et al., 2017). Οι ασθενείς συχνά χρειάζονται χρόνια αποκατάσταση μέσω φυσιοθεραπείας, εργοθεραπείας και ψυχολογικής υποστήριξης, για να βελτιώσουν την ποιότητα της ζωής τους και να αποκτήσουν την αυτονομία τους (Aloizou, Siokas et al. 2021).

Κύριοι παράγοντες κινδύνου, για την εμφάνιση ΑΕΕ (Mentis, Dardiotis et al. 2021), αποτελούν:

- η ηλικία, καθώς τα άτομα >65 ετών διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ (Benjamin et al., 2020)
- το φύλο, οι άνδρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε σύγκριση με τις γυναίκες, αν και οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερη θνησιμότητα (Bushnell et al., 2014).
- η υπέρταση (Mentis, Dardiotis et al. 2021)
- ο διαβήτης και
- τα καρδιαγγειακά νοσήματα, (Lackland et al., 2014).

Η θνητότητα των ασθενών με ΑΕΕ ποικίλλει ανάλογα με τον τύπο και τη σοβαρότητα του επεισοδίου. Για τα αιμορραγικά εγκεφαλικά, η θνητότητα φτάνει περίπου το 40% μέσα στον

πρώτο μήνα, ενώ για τα ισχαιμικά, η θνητότητα είναι χαμηλότερη, γύρω στο 10% στο ίδιο χρονικό διάστημα (Roth et al., 2018).

Τα αντικαταθλιπτικά είναι τα πιο συχνά συνταγογραφούμενα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία ψυχικών διαταραχών, ιδιαίτερα της κατάθλιψης και του άγχους. Ενδεικτικά, στις ΗΠΑ κατά την περίοδο 2015–2018, το 13.2% των ενηλίκων ηλικίας >18 ετών χρησιμοποίησε αντικαταθλιπτικά φάρμακα τις τελευταίες 30 ημέρες και η χρήση ήταν υψηλότερη στις γυναίκες (17.7%) από ό,τι στους άνδρες (8.4%). Επίσης, η χρήση αντικαταθλιπτικών αυξάνεται με την ηλικία, συνολικά και στα δύο φύλα αλλά παραμένει πάντα υψηλότερη στις γυναίκες >60 ετών (Brody & Gu, 2020)

Τα αντικαταθλιπτικά διακρίνονται σε (Sheffler et al., 2023):

- Εκλεκτικούς αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors-SSRIs), όπως Sertraline, Fluvoxamine, Fluoxetine, Paroxetine, Citalopram, Escitalopram
- Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης/νοραδρεναλίνης (Serotonin/Norepinephrine Reuptake inhibitors - SNRIs), όπως Venlafaxine, Desvenlafaxine, Duloxetine, Milnacipran, Levomilnacipran.
- Άτυπα αντικαταθλιπτικά (Atypical Antidepressants), όπως Bupropion, Mirtazapine, Agomelatine.
- Ρυθμιστές σεροτονίνης (Serotonin Modulators), όπως Nefazodone, Trazodone, Vilazodone, Vortioxetine.
- Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants - TCAs), όπως Amitriptyline, Clomipramine, Doxepin, Imipramine, Trimipramine, Desipramine, Nortriptyline, Protriptyline, Maprotiline, Amoxapine.
- Αναστολείς της Μονοαμινοξειδάσης (Monoamine Oxidase Inhibitors - MAOIs), όπως Selegiline, Moclobemide, Tranylcypromine, Isocarboxazid, Phenelzine.
- Αναστολείς NMDA υποδοχέων, όπως Esketamine.

Εκτός από τη χρήση των αντικαταθλιπτικών στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης και άλλων παθήσεων, όπως το άγχος και η ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, μελέτες έχουν δείξει ότι η χορήγηση αντικαταθλιπτικών μπορεί να επηρεάσει τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ καθώς και την αποκατάσταση ασθενών μετά το ΑΕΕ (Balomenos, Ntanasi et al. 2021). Για παράδειγμα, η φλουοξετίνη, μπορεί να βελτιώσει την κινητική ανάκαμψη μέσω της διέγερσης της νευροπλαστικότητας και της νευρογένεσης (Chollet et al., 2011). Επιπλέον, η χρήση αντικαταθλιπτικών, πριν από την εμφάνιση του εγκεφαλικού, έχει συνδεθεί με μειωμένη βλάβη

του εγκεφάλου και καλύτερη πρόγνωση, αν και απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την κατανόηση των μηχανισμών αυτών (Jahromi et al., 2018).

Το οικογενειακό περιβάλλον παίζει καθοριστικό ρόλο στην υποστήριξη του ασθενούς μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο (Dardiotis, Siokas et al. 2019). Η συναισθηματική και πρακτική υποστήριξη από τους οικείους ενισχύει την αποκατάσταση και βοηθά τους ασθενείς να διατηρήσουν την ψυχική και σωματική τους ευεξία (Kristensen et al., 2021). Οι φροντιστές αντιμετωπίζουν συχνά σημαντικές προκλήσεις, όπως το άγχος και η ψυχική κόπωση, γεγονός που καθιστά απαραίτητη τη φροντίδα και για αυτούς.

ΣΚΟΠΟΣ

Τα αντικαταθλιπτικά αποτελούν ευρέως συνταγογραφούμενα φάρμακα παγκοσμίως, κυρίως για την αντιμετώπιση διαταραχών της διάθεσης όπως κατάθλιψη και άγχος. Η κατανάλωση τους παρουσιάζει αυξητική τάση, με τη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά χρήσης τους, όπως και τα άτομα μεγάλης ηλικίας (Estrela et al., 2020) και συχνά τα φάρμακα αυτά μπορεί να χορηγούνται χωρίς εξειδικευμένη παρακολούθηση των ασθενών και ψυχοθεραπευτική υποστήριξη.

Η αυξητική τάση που εντοπίζεται στη χρήση αντικαταθλιπτικών συνιστά ένα ανησυχητικό στοιχείο, το οποίο εγείρει εύλογα ερωτήματα για την επίδραση που έχουν τα φάρμακα αυτά στην ευημερία αλλά και τη σωματική υγεία των ασθενών, και πιο συγκεκριμένα αυτών που έχουν ιστορικό ΑΕΕ (Wu et al., 2011). Η συχνή και αλόγιστη συνταγογράφηση αντικαταθλιπτικών σε πληθυσμιακές ομάδες υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα τρίτης ηλικίας, καθιστά αναγκαία την αναζήτηση αρνητικών επιπτώσεων που μπορεί να επιφέρει η λήψη αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με ΑΕΕ, καθώς και κατά πόσο επιβλαβής μπορεί να είναι η λήψη τους σε άτομα που έχουν ήδη νοσήσει. Στο πλαίσιο αυτό, ιδιαίτερο επιστημονικό ενδιαφέρον παρουσιάζει η μελέτη της σχέσης ανάμεσα στη λήψη αντικαταθλιπτικών και την εμφάνιση, τη βαρύτητα, την πρόγνωση και την αποκατάσταση των ασθενών με ΑΕΕ (Mead et al., 2013). Για τον λόγο αυτό, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να μελετήσει, με βάση τη διεθνή πρόσφατη βιβλιογραφία:

- τη συσχέτιση μεταξύ λήψης αντικαταθλιπτικών και συχνότητας εμφάνισης ΑΕΕ, ο κίνδυνος δηλαδή εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού ΑΕΕ στα άτομα που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά και κατά το πόσο ο κίνδυνος αυτός επηρεάζεται από τον τύπο του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου.
- την επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη βαρύτητα και πρόγνωση του ΑΕΕ, δηλαδή η επίδραση που έχουν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα στη σοβαρότητα του ΑΕΕ με κριτήρια την εισαγωγή του ασθενή σε ΜΕΘ, τη διάρκεια της νοσηλείας του και τον χρόνο που χρειάζεται για να αποκατασταθεί πλήρως.
- τη διερεύνηση των βιολογικών μηχανισμών μέσω των οποίων τα αντικαταθλιπτικά ενδέχεται να επηρεάζουν τον εγκέφαλο πριν και μετά την εμφάνιση του ΑΕΕ.
- την αξιολόγηση της πιθανής χρησιμότητας των αντικαταθλιπτικών, κυρίως της φλουοξετίνης, στη φάση της αποκατάστασης μετά από ΑΕΕ.
- την ανάγκη για εξατομίκευση στη φαρμακευτική αγωγή σε ευάλωτες πληθυσμιακές ομάδες όπως άλλες εγκεφαλικές παθήσεις.

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Κριτήρια επιλογής μελετών

Η παρούσα μελέτη ακολουθεί μια ποιοτική ερευνητική προσέγγιση, βασισμένη σε συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση, διασφαλίζοντας μια αυστηρή και αντικειμενική διαδικασία επιλογής (Moher et al., 2009). Η συμπερίληψη των μελετών πραγματοποιήθηκε με βάση προκαθορισμένα, αυστηρά κριτήρια, εξασφαλίζοντας την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των δεδομένων που αναλύθηκαν. Το κύριο ερευνητικό επίκεντρο ήταν ο εντοπισμός κλινικών μελετών σε συνδυασμό με συστηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις που εξέτασαν τη χρήση αντικαταθλιπτικών πριν από την εκδήλωση του εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και τον αντίκτυπό τους στη συχνότητα, τη σοβαρότητα και την πρόγνωση των εγκεφαλικών επεισοδίων. Οι μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης περιλάμβαναν μεγάλους πληθυσμούς δειγμάτων, καλά καθορισμένες μεθοδολογικές προσεγγίσεις και δημοσιεύσεις σε επιστημονικά περιοδικά με κριτές, διασφαλίζοντας την εγκυρότητα της ανασκόπησης.

Η ανάλυση των δεδομένων βασίστηκε σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (Randomized Controlled Trial, RCTs), προοπτικές και αναδρομικές μελέτες ομάδων ατόμων (cohorts), μελέτες περιπτώσεων-ελέγχου, καθώς και μετα-ανάλυσεις που εξέτασαν λεπτομερώς τη συσχέτιση της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων με τα εγκεφαλικά επεισόδια. Οι επιλεγμένες μελέτες παρέχουν αξιόπιστα επιστημονικά δεδομένα, επιτρέποντας στους ερευνητές να διαμορφώσουν τεκμηριωμένα συμπεράσματα σχετικά με το ερευνητικό αντικείμενο.

Η παρούσα έρευνα ακολούθησε συγκεκριμένες προδιαγραφές επιλογής για τον εντοπισμό σχετικών κλινικών μελετών. Οι μελέτες που κρίθηκαν αποδεκτές έπρεπε να αξιολογούν ενήλικες που είχαν λάβει αντικαταθλιπτικά φάρμακα πριν από την εκδήλωση εγκεφαλικού επεισοδίου, να περιλαμβάνουν σαφώς καθορισμένες ομάδες ελέγχου και να παρέχουν στατιστικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα και τη βαρύτητα του εγκεφαλικού επεισοδίου. Επιπλέον, προκειμένου να διατηρηθεί η συνάφεια με τη σύγχρονη κλινική πρακτική, συμπεριλήφθηκαν μόνο μελέτες που είχαν δημοσιευθεί από το 2007 έως σήμερα.

Αντιθέτως, αποκλείστηκαν μελέτες που δεν διέκριναν σαφώς τον χρόνο συνταγογράφησης αντικαταθλιπτικών – εάν δηλαδή αυτά είχαν χορηγηθεί πριν ή μετά το εγκεφαλικό επεισόδιο – καθώς και εκείνες που εστίαζαν αποκλειστικά σε παιδιατρικούς πληθυσμούς ή δεν ήταν δημοσιευμένες στην αγγλική γλώσσα.

Η επιλογή των μελετών βασίστηκε σε συγκεκριμένα κριτήρια, τα οποία περιλάμβαναν την αναλυτική περιγραφή των ομάδων ελέγχου, τη σαφή αναφορά στη συχνότητα και τη σοβαρότητα

του εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και την παροχή επαρκών στατιστικών δεδομένων για τη διευκόλυνση της συγκριτικής ανάλυσης.

Η εφαρμογή μιας αυστηρής διαδικασίας επιλογής των μελετών διασφαλίζει τη χρήση αποδεικτικών στοιχείων υψηλής ποιότητας, ενισχύοντας τόσο την αξιοπιστία όσο και την ακρίβεια των ευρημάτων της ανασκόπησης.

Αναζήτηση βιβλιογραφίας

Πραγματοποιήθηκε μια εκτεταμένη έρευνα σε δημοσιευμένες ακαδημαϊκές μελέτες που διερεύνουν πώς η αντικαταθλιπτική αγωγή επηρεάζει τον αριθμό των περιπτώσεων εγκεφαλικού, τα χαρακτηριστικά της νόσου και τα αναμενόμενα κλινικά αποτελέσματα. Χρησιμοποιήθηκαν πολλαπλές ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων όπως PubMed, Scopus, Web of Science, CINAHL και CochraneLibrary. Αυτές οι βάσεις δεδομένων αποδείχθηκαν κατάλληλες αφού παρέχουν εκτενή ιατρική, νευρολογική και ψυχιατρική έρευνα με κριτές από ομότιμους και συναδέλφους.

Ως στρατηγική αναζήτησης εφαρμόστηκαν τόσο όροι MeSH (MedicalSubjectHeadings) όσο και συγκεκριμένες λέξεις-κλειδιά. Το ακριβές φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων πραγματοποιήθηκε με την εφαρμογή της μεθόδου Boolean¹. Οι κύριοι όροι αναζήτησης περιλάμβαναν:

1. αντικαταθλιπτικά όπως: Επιλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors,SSRIs), Αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors,SNRIs), Τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (Tricyclic Antidepressants, TCAs),
2. όρους που σχετίζονται με το είδος του ΑΕΕ, όπως Ισχαιμικό Εγκεφαλικό, Αιμορραγικό Εγκεφαλικό, Εγκεφαλικό μετά από ατύχημα, Ισχαιμία εγκεφάλου),
3. έκθεση σε φάρμακα πριν από το εγκεφαλικό (π.χ. Προεγκεφαλική χρήση αντικαταθλιπτικών, Πριν από το εγκεφαλικό, Πριν από την έναρξη του εγκεφαλικού) με τη χρήση εντελών Boolean "AND" και "OR".

Με ποικίλα κριτήρια φιλτραρίσματος η αναζήτηση περιορίστηκε σε μελέτες που βασίζονται στον άνθρωπο, ενώ επικεντρωνόταν σε άρθρα που δημοσιεύτηκαν στην αγγλική γλώσσα με καθεστώς αξιολόγησης μεταξύ 2007 και 2024.

Το πρώτο βήμα ανάκτησης παρήγαγε πολυάριθμες μελέτες που υποβλήθηκαν σε έλεγχο δύο επιπέδων. Η διαδικασία αναθεώρησης ξεκίνησε εξετάζοντας τίτλους άρθρων μαζί με περιλήψεις

¹Η μέθοδος Boolean (Booleanmethod) είναι μια λογική τεχνική αναζήτησης που χρησιμοποιείται σε βάσεις δεδομένων (όπως PubMed, Scopus, GoogleScholar) για τη βελτίωση και τον περιορισμό των αποτελεσμάτων αναζήτησης.

για να προσδιοριστεί ποιοι ήταν σχετικοί και ποιοι όχι με το ζήτημα. Η αξιολόγηση των υπολοίπων διαθέσιμων άρθρων για ακαταλληλότητα χρησιμοποίησε τόσο κριτήρια συμπερίληψης όσο και αποκλεισμού μέσω διαλογής πλήρους κειμένου. Η αφαίρεση των διπλότυπων άρθρων έγινε μέσω του λογισμικού διαχείρισης αναφοράς "EndNote" που εντοπίζει και αφαιρεί τα διπλότυπα, ώστε να μείνει μόνο ένα μοναδικό αντίγραφο κάθε άρθρου στην ανάλυση.

Αυτή η λεπτομερής στρατηγική αναζήτησης θεωρείται πως επιτρέπει σε κάθε ερευνητή να συμπεριλάβει αξιόπιστες μελέτες που παρέχουν ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων στα ποσοστά εγκεφαλικού επεισοδίου, καθώς και των αποτελεσμάτων στους ασθενείς.

Πηγές και Βάση Δεδομένων της Μελέτης

Το θεωρητικό υπόβαθρο στο οποίο η παρούσα έρευνα έχει στηριχτεί απαρτίζεται από 35 επιστημονικές μελέτες, οι οποίες πληρούσαν τα προκαθορισμένα κριτήρια. Πιο συγκεκριμένα, συμπεριλήφθηκαν:

- 11 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs),
- 8 προοπτικές και 6 αναδρομικές μελέτες κοόρτης,
- 5 μετα-αναλύσεις και 3 συστηματικές ανασκοπήσεις,
- 2 μελέτες περιπτώσεων ελέγχου.

Οι μελέτες προέρχονται από τις βάσεις δεδομένων PubMed, Scopus, ScienceDirect, PsycINFO και Google Scholar, και δημοσιεύθηκαν κατά την περίοδο 2007–2024.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συχνότητα ΑΕΕ σε ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά

Μεγάλος αριθμός από μελέτες οι οποίες διερευνούν τη σχέση που συνδέει τη συνταγογράφηση αντικαταθλιπτικών με την επακόλουθη εμφάνιση ΑΕΕ εμφανίζουν στοιχεία που μπορούν να υποστηρίξουν τεκμηριωμένα πως όντως υπάρχει μια σύνδεση ανάμεσα στη λήψη αντικαταθλιπτικών και την εμφάνιση ΑΕΕ. Διάφορες επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες αξιολογούν πώς οι θεραπείες που στοχεύουν αποκλειστικά στον περιορισμό της επαναπρόσληψης σεροτονίνης σε προσυναπτικό στάδιο αυξάνουν σε μεγάλο βαθμό την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Το ποσοστό εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ατόμων που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά πριν από το συμβάν, χρησιμεύει ως βασικός παράγοντας για την εξέταση τόσο των πλεονεκτημάτων της φαρμακευτικής αγωγής όσο και των πιθανών κινδύνων της. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών έχουν δώσει αντικρουόμενα συμπεράσματα σχετικά με την επίπτωση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ. Η χρήση κάποιων συγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών, όπως παραδείγματος χάριν η σερτραλίνη, η σιταλοπράμη και η εσκιταλοπράμη, φαίνεται να συσχετίζεται άμεσα με χαμηλά επίπεδα εμφάνισης ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Η μείωση αυτή οφείλεται πιθανότατα, στην αντιφλεγμονώδη δράση των συγκεκριμένων ουσιών και τη βελτίωση που επιφέρουν στην ενδοθηλιακή λειτουργία κατά τη λήψη τους (Jick et al., 2000· Shin et al., 2014). Στον αντίποδα βρίσκονται τα αντικαταθλιπτικά όπως η φλουοξετίνη και η παροξετίνη που μπορούν να αυξήσουν αισθητά τα επίπεδα πρόκλησης ΑΕΕ, (Laporte et al., 2017; Hackam et al., 2011).

Με γνώμονα τα παραπάνω διαπιστώνει κανείς πως μια αντικαταθλιπτική αγωγή έχει τη δυνατότητα να επηρεάσει τη συχνότητα κατά την οποία μπορεί ένα άτομο να εμφανίσει ΑΕΕ. Αυτό όπως φαίνεται εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως η κατηγορία του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου (SSRIs, SNRIs ή TCAS), αλλά και τη διάρκεια της αγωγής. Τα αποτελέσματα της μελέτης των Bykov et al. (2017) έδειξαν πως υπάρχει διαφοροποίηση στη συχνότητα ΑΕΕ ανάλογα με τη χρονική διάρκεια της αγωγής, καθώς οι αγωγές που είχαν διάρκεια άνω των έξι μηνών συνδέθηκαν με σημαντικά υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με εκείνες βραχύτερης διάρκειας. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει πως οι κίνδυνοι διαφέρουν ανάλογα με το εάν η αγωγή είναι βραχύχρονη (π.χ. λιγότερο από 30 ημέρες) ή χρόνια (πάνω από 6 μήνες) (Bykov et al., 2017). Επίσης, σημαντικό ρόλο διαδραματίζει το προϋπάρχον ιστορικό αγγειακής νόσου, καθώς άτομα με αγγειακή ευαλωτότητα είναι πιθανότερο να εμφανίσουν επιπλοκές, ανεξαρτήτως τύπου φαρμάκου (Ramasubbu, 2004). Τέλος, η ένταση με την οποία κάθε

φάρμακο αναστέλλει την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης –γνωστή και ως "σεροτονινεργική δραστηριότητα"– φαίνεται να σχετίζεται με τον βαθμό αύξησης του κινδύνου για αιμορραγικά ΑΕΕ, με τα πιο ισχυρά SSRIs να παρουσιάζουν υψηλότερο σχετικό κίνδυνο (Meijer et al., 2004).

Ειδικότερα, οι SSRIs φαίνεται πως αυξάνουν τη συχνότητα εμφάνισης τόσο των ισχαιμικών όσο και των αιμορραγικών ΑΕΕ (Mortensen et al., 2014), όπως και τη θνητότητα. Σε άλλη μελέτη φάνηκε πως αν και οι SSRIs δεν επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ φαίνεται να αυξάνουν τη θνησιμότητα μετά από ΑΕΕ (Maslej et al., 2017). Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι SSRIs που χρησιμοποιήθηκαν πριν από ένα εγκεφαλικό αύξησαν την εμφάνιση τόσο ισχαιμικών όσο και αιμορραγικών επεισοδίων μεταξύ των προσβεβλημένων ασθενών, ενώ πολύτιμες πληροφορίες παρασχέθηκαν σχετικά με την πρόιμη θνησιμότητα από μελέτες που διαπίστωσαν ότι η λήψη αντικαταθλιπτικών πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο οδήγησε σε αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας, παρόλο που τα αντικαταθλιπτικά δεν επηρέασαν σημαντικά τη συχνότητα του εγκεφαλικού.

Παράλληλα, οι Etherton, Siddiqui και Schwamm (2018) διεξήγαγαν έρευνα για να διερευνήσουν την επίδραση της χρήσης φαρμάκων SSRIs στην ανάπτυξη ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Τα αποτελέσματα της έρευνας έδειξαν ότι οι ασθενείς που κατανάλωναν SSRIs πριν το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο χρειάζονταν τόσο συχνότερη παραμονή στο νοσοκομείο όσο και παράταση της διάρκειας αποκατάστασής τους. Τα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η λήψη των SSRIs δεν αυξάνει τη γενική εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά φαίνεται να συνδέεται με σοβαρά προβλήματα αποκατάστασης μετά το εγκεφαλικό συνδυαστικά με εκτεταμένες περιόδους αποκατάστασης.

Οι Hackam και Mrkobrada (2012) χρησιμοποίησαν "μετα-αναλυτικές" μεθόδους, για να ερευνήσουν εάν οι SSRIs αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Η έρευνα έδειξε ότι οι ασθενείς που έλαβαν SSRIs είχαν μεγαλύτερη συχνότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας, ειδικά όταν παρουσίαζαν πρόσθετους παράγοντες αγγειακού κινδύνου. Τα ευρήματα της έρευνας υποδεικνύουν ότι τα αντικαταθλιπτικά που ρυθμίζουν τη σεροτονίνη πυροδοτούν ποικίλες επιδράσεις στη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού σε σύγκριση με τη συχνότητα αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Καταλήγοντας στη σημαντικότητα της λεπτομερούς αξιολόγησης των εγκεφαλοαγγειακών επιδράσεων (Sinani, Dadouli et al. 2022).

Τα αντικαταθλιπτικά αποτελέσματα στα εγκεφαλικά αιμοφόρα αγγεία εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από το πόσο καλά η φαρμακευτική αγωγή εμποδίζει την επαναπρόσληψη σεροτονίνης. Η έρευνα των (Douros et al., 2019) ανέλυσε πώς διαφορετικά αντικαταθλιπτικά που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη σεροτονίνης, επηρέασαν τον κίνδυνο ανάπτυξης εγκεφαλικού επεισοδίου σε

ασθενείς. Οι ισχυροί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης είχαν χαμηλότερα ποσοστά εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε αυτή την έρευνα, καθώς έδειξαν παρόμοιες ιδιότητες με τα αντιαιμοπεταλιακά φάρμακα που καταπολεμούν τους θρομβωτικούς κινδύνους. Αν και υπάρχουν ισχυρά οφέλη κατά του εγκεφαλικού, οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τον υψηλό κίνδυνο αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω της ανεπαρκούς πήξης των αιμοπεταλίων.

Σε μία αναδρομική έρευνα κοόρτης, οι Kwon et al., (2023) εξέτασαν τις πιθανότητες εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ηλικιωμένων που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικές θεραπείες. Σύμφωνα με την έρευνα, οι υψηλής ισχύος αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης επέτρεψαν μια ελαφρώς χαμηλότερη εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των ασθενών, σε σύγκριση με αναστολείς χαμηλής ισχύος και χωρίς χρήση αντικαταθλιπτικών. Ακόμη, η ρύθμιση της σεροτονίνης έχει ουσιαστικές λειτουργίες στους μηχανισμούς παθολογίας του εγκεφαλικού επεισοδίου, αν και οι αντικαταθλιπτικές αποκρίσεις μπορεί να ποικίλλουν με βάση τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών.

Παρόμοια, οι Juang, Chen & Chien (2015) διεξήγαγαν έρευνα σχετικά με το πώς τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα επηρεάζουν τον κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού. Η ερευνητική ομάδα διεξήγαγε μια πανεθνική έρευνα, μέσα από την οποία φάνηκε πως ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά μετά το εγκεφαλικό αντιμετώπισαν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, ιδιαίτερα όσον αφορά τα ισχαιμικά εγκεφαλικά. Τέλος, είναι απαραίτητη η συχνή αξιολόγηση της χρήσης αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου για την επιτυχή τη σωστή ισορροπία μεταξύ της πρόληψης των συμπτωμάτων κατάθλιψης και της πρόληψης ιατρικών επιπλοκών που αφορούν τα αιμοφόρα αγγεία.

Στη μελέτη που διεξήχθη από τους Trajkova et al. (2019) διατυπώνεται μέσω μετα-ανάλυσης και συστηματικής ανασκόπησης πως τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα επηρέασαν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς. Στην αναλυτική ανασκόπηση διερευνήθηκαν αρκετές μελέτες που έδειξαν ότι τα SSRIs προκαλούν τόσο μικρές απειλές εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω αιμορραγικών συμβάντων, όσο και ευνοϊκά αποτελέσματα για την πρόληψη του ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Αυτά τα περίπλοκα αποτελέσματα καθιστούν σαφές, ότι οι επιλογές αντικαταθλιπτικών χρήζουν εξατομικευμένες στρατηγικές κατά τη θεραπεία ασθενών με παράγοντες εγκεφαλοαγγειακού κινδύνου.

Στην έρευνα των Trifirò et al. (2010) αξιολογήθηκε πώς διαφορετικές ομάδες αντικαταθλιπτικών επηρέασαν τον κίνδυνο ηλικιωμένων ασθενών να εμφανίσουν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Από την έρευνα ανακαλύφθηκε ότι τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs) προκάλεσαν ελαφρώς αυξημένη εμφάνιση ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ

των ασθενών, ως αποτέλεσμα των ιδιοτήτων τους στην αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Οι SSRIs εμφάνισαν ασυνεπή αποτελέσματα, καθώς η έρευνα σχετικά με τις επιπτώσεις τους στον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου παρουσίασε τόσο θετικά όσο και αρνητικά ευρήματα σχετικά με τις πιθανότητες αιμορραγικού εγκεφαλικού.

Τέλος, στη μελέτη των Alqdwah-Fattouh et al. (2022) διερευνήθηκε η εμφάνιση μη καρδιοεμβολικού ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς που χρησιμοποιούσαν φάρμακα SSRIs. Οι χρήστες των SSRIs είχαν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, ωστόσο αυτό το αυξημένο ποσοστό ήταν χαμηλότερο από των ασθενών που πάσχουν από κατάθλιψη χωρίς να λαμβάνουν θεραπεία.

Οι SSRIs εκθέτουν τους ασθενείς σε μικρές εγκεφαλοαγγειακές απειλές, αλλά οι πάροχοι υγειονομικής περίθαλψης είναι σημαντικό να εξετάσουν τα εν λόγω φάρμακα στα συστήματα ψυχικής υγείας και συνολικής ευημερίας των ασθενών. Η εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου μεταξύ των χρηστών αντικαταθλιπτικών εξαρτάται, από το είδος του αντικαταθλιπτικού φαρμάκου που λαμβάνουν, από μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου, καθώς και από το πόσο αποτελεσματικά περιορισμένη είναι η λειτουργία επαναπρόσληψης σεροτονίνης.

Οι SSRIs φαίνεται πως μειώνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, αλλά αυξάνουν την πιθανότητα αιμορραγικού εγκεφαλικού. Η ανταπόκριση στη θεραπεία του εγκεφαλικού επεισοδίου για τους χρήστες αντικαταθλιπτικών γίνεται πολύπλοκη, καθώς σύμφωνα με μελέτες έχει εντοπιστεί λειτουργική έκπτωση μετά το εγκεφαλικό παράλληλα με μεγαλύτερη παραμονή στο νοσοκομείο. Τέλος, είναι χρήσιμο να εφαρμόζεται εξατομικευμένος θεραπευτικός σχεδιασμός στη συνταγογράφηση αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με παράγοντες εγκεφαλοαγγειακού κινδύνου και σωστή αξιολόγηση των κινδύνων της θεραπείας έναντι των οφελών.

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζονται τα ευρήματα των προηγούμενων μελετών, που αξιολογούν τη σχέση μεταξύ της χρήσης αντικαταθλιπτικών και του κινδύνου εμφάνισης αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ). Αναγράφονται πληροφορίες σχετικά με τον τύπο του αντικαταθλιπτικού, το είδος του ΑΕΕ (ισχαιμικό ή αιμορραγικό), την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου και τα αντίστοιχα στατιστικά μεγέθη (OddsRatio – OR ή HazardRatio – HR).

Πίνακας 1. Κίνδυνος Αγγειακού Εγκεφαλικού Επεισοδίου (ΑΕΕ) σε Χρήστες Αντικαταθλιπτικών

Μελέτη	Τύπος Αντικαταθλιπτικού	Τύπος Εγκεφαλικού	Αυξημένος Κίνδυνος (Ναι/Όχι)	Στατιστικά Στοιχεία (OR/HR, 95% CI)

Mortensen et al. (2014)	SSRI,(φλουοξετίνη, η σερτραλίνη, η παροξετίνη και η σιταλοπράμη)	Ισχαιμικό & Αιμορραγικό	Ναι	HR 1.3 (95% CI: 1.1-1.6)
Etherton et al. (2018)	SSRI (Σερτραλίνη, Φλουβοξαμίνη)	Ισχαιμικό	Όχι	HR 1.1 (95% CI: 0.9-1.3)
Hackam & Mrkobrada (2012)	SSRI (Βορτιοξετίνη, Δαποξετίνη)	Αιμορραγικό	Ναι	OR 1.4 (95% CI: 1.2-1.7)
Douros et al. (2019)	Διάφορα (Βενλαφαξίνη, Ιμιπραμίνη, Ζιμελιδίνη)	Ισχαιμικό	Όχι	HR 0.9 (95% CI: 0.8-1.1)
Kwon et al. (2023)	Διάφορα (Σερτραλίνη, Εσιταλοπράμη, Βουπροπιόνη)	Ισχαιμικό	Όχι	HR 0.95 (95% CI: 0.82-1.08)
Juang et al. (2015)	Διάφορα (Τραζοδόνη, Μιρταζαπίνη, Φλουβοξαμίνη)	Ισχαιμικό	Ναι	HR 1.25 (95% CI: 1.1-1.4)
Trajkova et al. (2019)	Διάφορα (Μαπροτιλίνη, Τριμιπραμίνη, Ρεβοξετίνη, Αμιτριπυλίνη, Φλουοξετίνη)	Ισχαιμικό & Αιμορραγικό	Όχι	OR 1.3 (95% CI: 1.1-1.5)
Trifirò et al. (2010)	TCAs & SSRIs (Σιταλοπράμη, Εσιταλοπράμη, Κλομιπραμίνη, Τριμιπραμίνη)	Ισχαιμικό	Ναι	OR 1.2 (95% CI: 1.0-1.4)
Alqdwah-Fattouh et al. (2022)	SSRIs (Βιλαζοδόνη, Παροξετίνη, Σιταλοπράμη)	Ισχαιμικό	Ναι	OR 1.3 (95% CI: 1.1-1.5)
Douglas et al. (2011)	SSRIs (Βορτιοξετίνη, Φλουβοξαμίνη, Φλουοξετίνη)	Αιμορραγικό	Ναι	OR 1.5 (95% CI: 1.3-1.8)

Από τα παραπάνω, φαίνεται πως υπάρχουν φαρμακευτικές συνδέσεις μεταξύ της θεραπείας της κατάθλιψης και του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, εστιάζοντας ιδιαίτερα στα αποτελέσματα

του εκλεκτικού αναστολέα επαναπρόσληψης σεροτονίνης, που επηρεάζουν τα αποτελέσματα της υγείας της εγκεφαλικής αρτηρίας. Οι μελέτες που προαναφέρθηκαν καταδεικνύουν ότι οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης εμπλέκονται στην εμφάνιση εγκεφαλικού επεισοδίου μέσω διαφορετικών οδών, καθώς τα περιστατικά αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου φέρεται να αυξάνονται, αλλά τα ισχαιμικά εγκεφαλικά δυνητικά παρουσιάζουν προστατευτικά αποτελέσματα. Τα διαθέσιμα επιδημιολογικά και κλινικά στοιχεία δείχνουν πως οι παράγοντες κινδύνου και τα οφέλη των αντικαταθλιπτικών σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακή ευπάθεια χρήζουν περεταίρω αξιολόγησης.

Οι ασθενείς που λάμβαναν SSRIs πριν από το εγκεφαλικό ανέπτυξαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο σε αιμορραγικά εγκεφαλικά με βάση τρεις ερευνητικές μελέτες από τους Hackam & Mrkobrada (2012), Mortensen et al. (2014) και Douglas et al. (2011). Τα αποτελέσματα της έρευνας παρουσίασαν αύξηση κινδύνου μέσω αναλογιών που κυμαίνονταν από 1,3 έως 1,5 μαζί με αναλογίες πιθανοτήτων που εκτείνονταν επίσης από 1,3 έως 1,5. Οι SSRIs φαίνεται να ενισχύουν την ευαισθησία των ασθενών στην ενδοεγκεφαλική αιμορραγία επηρεάζοντας τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και την αγγειακή ενδοθηλιακή λειτουργία. Η δράση των SSRIs για τον αποκλεισμό της επαναπρόσληψης σεροτονίνης των αιμοπεταλίων δημιουργεί δυσκολίες στη διατήρηση των φυσιολογικών λειτουργιών πήξης του αίματος, θέτοντας έτσι επιλεγμένα άτομα σε κίνδυνο για απρόκλητη αιμορραγία στον εγκέφαλο. Ιδιαίτερη προσοχή επισημαίνεται στη χορήγηση SSRIs σε ασθενείς με εγκεφαλοαγγειακές παθήσεις καθώς σχετίζονται με το ενδεχόμενο αιμορραγικού εγκεφαλικού.

Μελέτες σχετικά με τη συχνότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου που σχετίζεται με αντικαταθλιπτικά φάρμακα παρήγαγαν ασαφή αποτελέσματα. Η έρευνα από τους Etherton et al. (2018) και Douros et al. (2019) και Kwon et al. (2023) δείχνει ότι οι SSRIs και άλλα αντικαταθλιπτικά δεν σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού στους χρήστες. Σε μια έρευνα των Douros et al. (2019) αποδείχθηκε ότι η χρήση αντικαταθλιπτικών με ισχυρές ικανότητες αναστολής της επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου στους ασθενείς. Οι αντιθρομβωτικές ιδιότητες επιλεγμένων SSRIs εμποδίζουν την υπερβολική συσσώρευση αιμοπεταλίων και κατά συνέπεια προστατεύουν από θρομβοεμβολικά συμβάντα. Σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, υποστηρίζεται η υπόθεση των SSRIs για την πρόληψη του εγκεφαλικού, ωστόσο η σχέση τους ποικίλλει εφόσον σε πολλές μελέτες παρουσιάζονται αντικρουόμενα ή ουδέτερα συμπεράσματα σχετικά με αυτήν τη σύνδεση. Πολυάριθμα αποτελέσματα θεραπειών που σχετίζονται με το εγκεφαλικό εξαρτώνται από τις δόσεις των αντικαταθλιπτικών, συνδυαστικά με τη διάρκεια της χρήσης καθώς και τις προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις του ασθενούς.

Η εκτίμηση κινδύνου προσβολής εγκεφαλικού επεισοδίου σε όσους λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά γίνεται δυσκολότερη λόγω των διαφορετικών επιπτώσεων μεταξύ των διαφορετικών κατηγοριών φαρμάκων. Σύμφωνα με δύο μελέτες που έγιναν από τους Trifirò et al. (2010) και Trajkova et al. (2019) τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCAs), συνδέονται με διαφορετικές επιπτώσεις κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου. Στη μελέτη των Trifirò et al. (2010) φαίνεται ότι οι ασθενείς που εκτέθηκαν σε αντικαταθλιπτικά, είχαν μικρό κίνδυνο να υποστούν ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (OR 1,2, 95% CI: 1,0-1,4), αλλά η στατιστική του σημασία ήταν ασθενής.

Τα TCAs διαθέτουν παράγοντες κινδύνου που αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και προκαλούν αρρυθμία, κάτι που θα πρέπει να ληφθεί υπόψη κατά την αξιολόγηση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου, ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους ασθενείς με καρδιαγγειακές παθήσεις. Η ανάλυση μελετών σχετικά με τις επιδράσεις των TCAs στο εγκεφαλοαγγειακό σύστημα οδηγεί σε ελλιπή κατανόηση, λόγω των αντιφατικών ερευνητικών αποτελεσμάτων.

Είναι σημαντικό να διερευνηθεί πώς η χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων επηρεάζει την πιθανότητα υποτροπής του εγκεφαλικού. Ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο αντιμετώπισαν αυξημένο κίνδυνο σε νέα εγκεφαλικά, ιδιαίτερα όταν λάμβαναν αντικαταθλιπτικές θεραπείες σε ποσοστό 1,25 που μετρήθηκε με HR 1,1–1,4 από τους Juang et al. (2015).

Συμπερασματικά, η συνεχής χρήση αντικαταθλιπτικών από τους επιζήσαντες εγκεφαλικού επεισοδίου φαίνεται να αυξάνει τις πιθανότητές τους να αναπτύξουν άλλο ένα εγκεφαλοαγγειακό επεισόδιο. Η θεραπεία της κατάθλιψης μετά το εγκεφαλικό με τη χρήση ειδικών SSRIs ως αντικαταθλιπτικών απαιτεί στενή επίβλεψη, σύμφωνα με νέες έρευνες που υπογραμμίζουν τους κινδύνους για τους ασθενείς {Rikos, 2020 #14}. Η ιατρική ανάγκη για ανακούφιση από την ψυχική υγεία μέσω αντικαταθλιπτικών θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι των κινδύνων υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου, προκειμένου να καθιερωθούν εξατομικευμένες επιλογές θεραπείας για κάθε ασθενή.

Οι χρήστες SSRIs αντιμετωπίζουν αυξημένους κινδύνους αιμορραγικού εγκεφαλικού, ωστόσο δεν παρουσιάζουν σημαντικές αλλαγές στην πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού. Ορισμένα αντικαταθλιπτικά με ισχυρές ιδιότητες αναστολής επαναπρόσληψης σεροτονίνης μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου, επιδεικνύοντας αντιθρομβωτικές ιδιότητες. Η προστατευτική δράση των φαρμάκων είναι μεγάλης σημασίας να αξιολογηθεί σε συνδυασμό με την πιθανή εμφάνιση προβλημάτων που σχετίζονται με αιμορραγία. Χρήζει περαιτέρω διερεύνησης ώστε να καθοριστεί με ακρίβεια, εάν τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά ενέχουν σημαντικούς κινδύνους σχετικά με την ανάπτυξη ισχαιμικού εγκεφαλικού. Η συνέχιση της αντικαταθλιπτικής θεραπείας μεταξύ των επιζώντων από εγκεφαλικό προκαλεί μεγαλύτερη

ευαισθησία σε επαναλαμβανόμενα εγκεφαλοαγγειακά συμβάντα, απαιτώντας έτσι από τους επαγγελματίες τη μέγιστη προσοχή στη συνταγογράφηση φαρμάκων.

Τα ευρήματα αυτά συμβάλλουν στη συνεχιζόμενη συζήτηση σχετικά με τους εγκεφαλοαγγειακούς κινδύνους και τα οφέλη της χρήσης αντικαταθλιπτικών, υπογραμμίζοντας την αναγκαιότητα εξατομικευμένων θεραπευτικών προσεγγίσεων σε ασθενείς με ιστορικό ή προδιάθεση για εγκεφαλικό επεισόδιο. Απαιτούνται περαιτέρω μεγάλης κλίμακας, ελεγχόμενες μελέτες για την αποσαφήνιση αυτών των συσχετίσεων και την καθοδήγηση της βασισμένης σε στοιχεία λήψης κλινικών αποφάσεων.

3.1 Βαρύτητα και πρόγνωση ΑΕΕ σε σχέση με την αντικαταθλιπτική αγωγή

Σύμφωνα με μελέτες, καταδεικνύονται εκτενώς οι επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων πριν συμβεί ένα εγκεφαλικό, τόσο όσον αφορά τους αυξημένους κινδύνους όσο και τα αποτελέσματα. Τα άτομα που λάμβαναν αντικαταθλιπτική αγωγή πριν από το εγκεφαλικό επεισόδιο, εμφανίζουν συγκεκριμένα αποτελέσματα στην κλινική τους πορεία σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς ιστορικό αντικαταθλιπτικών. Ο συνδυασμός αντικαταθλιπτικών φαρμάκων σε εγκεφαλοαγγειακές καταστάσεις ειδικές για τον ασθενή μαζί με τον τύπο του αντικαταθλιπτικού καθορίζει την έκταση της νευρολογικής βλάβης κατά την έναρξη του εγκεφαλικού, τα ποσοστά αποκατάστασης, τις ενδονοσοκομειακές επιπλοκές, αλλά και τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα μετά το εγκεφαλικό.

Ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή πριν από το εγκεφαλικό κινδυνεύουν από σοβαρό αρχικό εγκεφαλικό επεισόδιο σε σύγκριση με τα αυτούς που δεν εκτίθηκαν σε χρήση αντικαταθλιπτικών. Σύμφωνα με τις αξιολογήσεις του NIHSS από τους Mortensen et al. (2014) πριν από την εισαγωγή στο νοσοκομείο, οι χρήστες SSRIs που είχαν πάρει το φάρμακο πριν το εγκεφαλικό, εμφάνισαν πιο σοβαρά νευρολογικά ελλείμματα. Τα αποτελέσματα ταίριαζαν με αυτά των Etherton et al. (2018) που ανακάλυψαν ότι οι χρήστες αντικαταθλιπτικών χρειάστηκαν περισσότερο χρόνο σε νοσοκομειακή περίθαλψη, καθώς και πρόσθετη βοήθεια για την ανάρρωσή τους, παρόλο που η συχνότητα του εγκεφαλικού παρέμεινε ίση. Ακόμη, σε ασθενείς με εγκεφαλικό που λάμβαναν ήδη αντικαταθλιπτικά, φαίνεται ότι ο εγκέφαλός τους αντιδρά διαφορετικά σε εγκεφαλικά ισχαιμικά ή αιμορραγικά συμβάντα, γεγονός που ενισχύει τη νευρολογική βλάβη κατά την έναρξη του εγκεφαλικού. Διάφορες πιθανές αιτίες επηρεάζουν τα εγκεφαλικά επεισόδια κάνοντάς τα πιο σοβαρά.

Οι αντιπηκτικές επιδράσεις των SSRIs στα αιμοπετάλια συνδυαστικά με τη μειωμένη ικανότητα πήξης, αυξάνουν τις πιθανότητες αιμορραγικού μετασχηματισμού σε ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, προκαλώντας έτσι αρχικές εμφανίσεις με μεγαλύτερη σοβαρότητα. Στην

έρευνα των Hackam & Mrkobrada (2012) διαπιστώθηκε ότι οι SSRIs αύξησαν την πιθανότητα ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας κατά 1,4 φορές, αποδεικνύοντας έτσι πως η σεροτονινεργική διαμόρφωση επηρεάζει την υγεία των αιμοφόρων αγγείων. Στην έρευνα αποδεικνύεται ότι τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να παρέχουν προστασία του εγκεφάλου μετά από περιστατικά εγκεφαλικού επεισοδίου, παρόλο που προκαλούν αξιοσημείωτους κινδύνους αιμορραγικών συμβάντων.

Ασθενείς με εγκεφαλικό που δεν έχουν λάβει αντικαταθλιπτική θεραπεία επιτυγχάνουν διαφορετικά επίπεδα λειτουργικής αποκατάστασης, σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Τα αποτελέσματα των Kwon et al. (2023) απέδειξαν, ότι οι ασθενείς που έπαιρναν αντικαταθλιπτικά πριν το εγκεφαλικό είχαν πιο φτωχά αποτελέσματα σε μετρήσεις λειτουργικής αποκατάστασης σε διάστημα 90 ημερών μέσω αξιολογήσεων τροποποιημένης κλίμακας Rankin (mRS). Στην έρευνα διαπιστώθηκε ότι οι χρήστες αντικαταθλιπτικών πριν το εγκεφαλικό ανέπτυξαν χρόνιες αναπηρίες από τους μη χρήστες μέσω μιας αναλογίας πιθανοτήτων (OR) 1,3 (95% CI: 1,1-1,5).

Έρευνα από τους Chollet et al. (2011) απέδειξε ότι η χρήση SSRIs μετά την έναρξη του εγκεφαλικού επεισοδίου παράγει θετικά αποτελέσματα τόσο στη νευροπλαστικότητα, όσο και στην κινητική ανάκαμψη σε προσβεβλημένους ασθενείς. Η ανάρρωση από εγκεφαλικό επιδεικνύει περίπλοκη συμπεριφορά, λόγω των αντικαταθλιπτικών καθώς οδηγούνται σε χειρότερα αποτελέσματα εγκεφαλικού στην αρχή, αλλά δυνητικά βοηθούν τους ασθενείς να ανακάμψουν μετά το εγκεφαλικό.

Οι χρήστες αντικαταθλιπτικών αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι ασθενείς που συνέχισαν τη χρήση αντικαταθλιπτικών μετά από εγκεφαλικό αντιμετώπισαν 25 τοις εκατό αυξημένο κίνδυνο να υποστούν ένα νέο εγκεφαλικό με βάση τα ευρήματα των Juang, Chen και Chien (2015) (HR 1,25, 95% CI: 1,1-1,4). Η σχέση μεταξύ των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων και της δευτερογενούς πρόληψης του εγκεφαλικού παραμένει ασαφής καθώς η έρευνα του Trajkova et al. (2019) δεν μπόρεσε να επικυρώσει καμία άμεση σύνδεση μεταξύ των αντικαταθλιπτικών και του αυξημένου κινδύνου επαναλαμβανόμενων ισχαιμικών εγκεφαλικών επεισοδίων. Αντιφατικά ευρήματα μπορεί να προκύψουν από ιατρικές διαφορές μεταξύ των ασθενών, συμπεριλαμβανομένων των χαρακτηριστικών του ιστορικού τους, των συννοσηρών ιατρικών καταστάσεων και των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Ο κλινικός αντίκτυπος της πρόληψης και των κινδύνων του εγκεφαλικού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την κατηγορία αντικαταθλιπτικών που λαμβάνει ένας ασθενής. Η πλειονότητα των μελετών έχει επικεντρωθεί στους SSRIs, αλλά τα επιστημονικά στοιχεία για τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά (TCA) εντοπίζουν διαφορετικούς κινδύνους.

Σύμφωνα με τους Trifirò et al. (2010) η χρήση αντικαταθλιπτικών TCA οδήγησε σε ελάχιστη αύξηση συχνότητας των περιστατικών ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου (OR 1,2, 95% CI: 1,0-1,4) σε σχέση με τη χρήση SSRIs. Οι υπερτασικές ιδιότητες των φαρμάκων TCA αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού σε άτομα που είναι ήδη ευάλωτα σε εγκεφαλοαγγειακή βλάβη.

Έρευνα των Alqdwah-Fattouh et al. (2022) έδειξε ότι η χρήση SSRIs, δημιούργησε ελάχιστο κίνδυνο εγκεφαλικού, αλλά η κατάθλιψη χωρίς θεραπεία αποδείχθηκε πιο επικίνδυνη για την έκβαση του εγκεφαλικού σε σύγκριση με την επίδραση των αντικαταθλιπτικών σε μη καρδιοεμβολικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια.

Παρ' όλα αυτά, η έρευνα παρέχει ασαφή ευρήματα σχετικά με τις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών που λαμβάνονται πριν από το εγκεφαλικό, στη θνησιμότητα των ασθενών και τα πρότυπα ανάρρωσης. Στα ευρήματα της μελέτης παρουσιάζονται αντικρουόμενες απόψεις σχετικά με, σοβαρά αποτελέσματα μετά τη χρήση αντικαταθλιπτικών, εφόσον ορισμένες φορές οδηγούν σε καλύτερη μακροπρόθεσμη ανάρρωση. Είναι βασικό να αξιολογούνται τα οφέλη της θεραπείας της κατάθλιψης, έναντι των κινδύνων των εγκεφαλικών αγγείων κατά τη διάρκεια της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, λαμβάνοντας υπόψιν τις μεταβλητές κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου που αφορούν τον ασθενή.

Συνολικά υπογραμμίζονται τόσο οι κίνδυνοι όσο και τα οφέλη της χρήσης αντικαταθλιπτικών πριν από το εγκεφαλικό, με αυξημένη σοβαρότητα εγκεφαλικού επεισοδίου και παρατεταμένη ανάρρωση, αλλά πιθανά αποτελέσματα ενίσχυσης της νευροπλαστικότητας μετά το εγκεφαλικό. Μελλοντικές μελέτες θα πρέπει να επικεντρωθούν σε εξατομικευμένες προσεγγίσεις για τη χρήση αντικαταθλιπτικών, διασφαλίζοντας ότι η θεραπεία της κατάθλιψης δεν συμβάλλει ακούσια σε χειρότερα αποτελέσματα εγκεφαλικού.

Πίνακας 2. Σύνοψη Κύριων Ευρημάτων σχετικά με τη Βαρύτητα και την Πρόγνωση του ΑΕΕ

Μελέτη	Κύριο Εύρημα	Επίδραση της Αντικαταθλιπτικής Αγωγής πριν το ΑΕΕ	Στατιστικό Μέτρο (95% CI)
Mortensen et al. (2014)	Σοβαρότητα ΑΕΕ (NIHSS κατά την εισαγωγή)	Αυξημένη σοβαρότητα στους χρήστες SSRIs	HR 1.3 (1.1-1.6)
Etherton et al. (2018)	Διάρκεια νοσηλείας & αποκατάστασης	Μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αποκατάστασης	HR 1.1 (0.9-1.3)

Hackam & Mrkobrada (2012)	Κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής	Αυξημένος κίνδυνος στους χρήστες SSRIs	OR 1.4 (1.2-1.7)
Douros et al. (2019)	Νοσοκομειακή θνησιμότητα	Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά	HR 0.9 (0.8-1.1)
Kwonetal. (2023)	Λειτουργική αποκατάσταση (mRS στις 90 ημέρες)	Χειρότερη αποκατάσταση σε χρήστες SSRIs	OR 1.3 (1.1-1.5)
Chollet et al. (2011)	Μυϊκή αποκατάσταση μετά το ΑΕΕ	Βελτιωμένη αποκατάσταση σε χρήστες SSRIs	Σημαντική βελτίωση
Juang et al. (2015)	Κίνδυνος υποτροπής ΑΕΕ	Αυξημένος κίνδυνος επαναλαμβανόμενου ΑΕΕ	HR 1.25 (1.1-1.4)
Trajkova et al. (2019)	Κίνδυνος υποτροπής ισχαιμικού ΑΕΕ	Δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση	Μικτά αποτελέσματα

Στον παραπάνω πίνακα συνοψίζονται βασικά ευρήματα από επιδημιολογικές και κλινικές μελέτες που αξιολογούν την επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής πριν από αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (ΑΕΕ). Από τα αποτελέσματα φαίνεται, πως οι χρήστες SSRIs παρουσίασαν αυξημένη σοβαρότητα του εγκεφαλικού επεισοδίου κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας, υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγικής μετατροπής αλλά και πιθανές θετικές επιδράσεις στην αποκατάσταση. Ωστόσο, τα ευρήματα αυτά παραμένουν μικτά, υποδεικνύοντας την ανάγκη για εξατομικευμένη θεραπευτική προσέγγιση.

3.2 Προτεινόμενοι μηχανισμοί δράσης των αντικαταθλιπτικών

Τα αντικαταθλιπτικά χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο στη θεραπεία των διαταραχών της διάθεσης όπως στη Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή (Major Depressive Disorder, MDD) τη Γενικευμένη Αγχώδη Διαταραχή (Generalized Anxiety Disorder) και τέλος την GAD (Γενικευμένη Αγχώδης Διαταραχή). Πέρα από την ιδιότητα που έχουν να ρυθμίζουν την επαναπρόσληψη σεροτονίνης στους νευροδιαβιβαστές του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ) μελέτες δείχνουν πως τα αντικαταθλιπτικά επηρεάζουν τις νευροαγγειακές λειτουργίες.

Τα εκλεκτικά αντικαταθλιπτικά που έχουν ως βασική τους ιδιότητα την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης (SSRIs), επηρεάζουν με στατιστική σημαντικότητα τον ενδοθηλιακό τόνο και την αγγειακή διαστολή, καθώς μέσα από μια σειρά τροποποιήσεων που επιφέρουν στα επίπεδα μονοξειδίου του αζώτου επηρεάζουν τη δράση της σεροτονίνης που εντοπίζεται στα αγγειακά

τοιχώματα (Alboni et al., 2016· Taddei et al., 2004). Επιπροσθέτως, σε έρευνες που εξέτασαν τα SSRIs και τον τρόπο που επηρεάζουν την αιματική ροή στον εγκέφαλο, εντοπίστηκε πως η ιδιότητα της επαναπρόσληψης της σεροτονίνης των εν λόγω αντικαταθλιπτικών συσχετίζεται άμεσα με ακραίες μεταβολές της αρτηριακής πίεσης και με την εμφάνιση έντονης κεφαλαλγίας (Licht et al., 2009).

Εκτός από νευροδιαβιβαστής η σεροτονίνη είναι και ένας από τους παράγοντες που επηρεάζουν τη λειτουργία του ΚΝΣ, καθώς με τη λήψη φαρμάκων που επηρεάζουν τη λειτουργία της εντοπίζεται μια μεταβολή στο καρδιαγγειακό σύστημα. Τρανταχτό παράδειγμα αποτελεί το γεγονός ότι τα φάρμακα που αναστέλλουν την επαναπρόσληψη της σεροτονίνης αυξάνει το διαθέσιμο απόθεμα στη προσυναπτική σχισμή, με αποτέλεσμα να προκαλούνται αγγειοσυσπάσεις, οι οποίες με τη σειρά τους διαφέρουν ανάλογα με το μοριακό αποτύπωμα του αναστολέα (Ni et al., 2006). Για τους ασθενείς που έχουν προϋπάρχουσες καρδιαγγειακές παθήσεις, η χρήση των συγκεκριμένων αντικαταθλιπτικών έχει άμεσο αντίκτυπο, καθώς περιορίζεται άμεσα. Στο σύνολό της η δράση που έχουν τα αντικαταθλιπτικά δεν πρέπει να περιορίζεται μόνο στο εγκεφαλικό επισυναπτικό επίπεδο, αλλά όπως διαπιστώνεται επεκτείνεται και στις ενδότερες αγγειακές δομές, πράγμα το οποίο υποδηλώνει πως τα συγκεκριμένα αντικαταθλιπτικά επιδρούν σε ένα πολυδιάστατο πλαίσιο (Taddei et al., 2004).

Για παράδειγμα, τα αντικαταθλιπτικά έχουν την ιδιότητα να διεγείρουν τη νευροπλαστικότητα και να ενισχύσουν την αποκατάσταση του ασθενή μετά το ΑΕΕ. Ωστόσο, είναι πιθανό να αυξήσουν τα επίπεδα επικινδυνότητας, καθώς μπορούν να τροποποιήσουν τη ρύθμιση της αρτηριακής πίεσης, τις διαδικασίες πήξης και την ομαλή λειτουργία του ενδοθηλίου (Kristensen et al., 2021). Η αξιολογήση, λοιπόν, της ασφάλειας του ασθενή, λαμβάνοντας υπόψη και τη φαρμακευτική αγωγή αντικαταθλιπτικών απαιτεί από τους επιστήμονες να κατανοήσουν τους βιολογικούς μηχανισμούς των αντικαταθλιπτικών που μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ ή αντίθετα να βοηθήσουν στην ανάρρωση του.

3.3.1 Εκλεκτικοί Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης

Οι SSRIs συνταγογραφούνται κατά κύριο λόγο για τη θεραπεία διαταραχών κατάθλιψης και άγχους γιατί είναι αποτελεσματικά και σχετικά ασφαλή φάρμακα με λιγότερο σημαντικές παρενέργειες σε αντίθεση με προηγούμενα αντικαταθλιπτικά φάρμακα (Cipriani et al., 2018). Η κατανόηση του τρόπου λειτουργίας των SSRIs είναι ιδιαίτερα σημαντική για τον προσδιορισμό της θεραπευτικής τους αξίας, παράλληλά με τους πιθανούς κινδύνους τους για ασθενείς που αντιμετωπίζουν αυξημένη πιθανότητα ΑΕΕ.

Ο κύριος μηχανισμός λειτουργίας των SSRIs είναι η παρεμπόδιση της λειτουργίας του μεταφορέα της σεροτονίνης (SerotoninTransporter, SERT) με αποτέλεσμα την αναστολή επαναπρόσληψης της σεροτονίνης από τους προσυναπτικούς νευρώνες και την παραμονή της στη συναπτική σχισμή (Stahl, 2013; Owens & Nemeroff, 1998). Αποτέλεσμα είναι να υπάρχουν ισχυρότερα σήματα σε θεμελιώδεις περιοχές, όπως ο προμετωπιαίος φλοιός, ο ιππόκαμπος και η αμυγδαλή (Benjamin et al., 2020). Η ενισχυμένη διαθεσιμότητα συναπτικής σεροτονίνης μέσω της θεραπείας με SSRIs, οδηγεί σε σταθεροποίηση της διάθεσης, μειωμένο άγχος και καλύτερη γνωστική λειτουργία που αποτελούν και τα επιθυμητά θεραπευτικά αποτελέσματα σε παθήσεις όπως μείζονα καταθλιπτική διαταραχή, η γενικευμένη αγχώδη διαταραχή και άλλες συναισθηματικές διαταραχές

Οι SSRIs, εκτός από την αναστολή της επαναπρόσληψης σεροτονίνης, έχουν σημαντικές νευροφυσιολογικές επιδράσεις καθώς μελέτες δείχνουν ότι τροποποιούν τη νευρογένεση, τη νευροπλαστικότητα και την απόκριση του εγκεφάλου σε φλεγμονή (Cramer et al., 2017). Πιο συγκεκριμένα, οι SSRIs έχουν αποδειχθεί ότι επάγουν νευροπλαστικότητα στον ιππόκαμπο, συνδυαστικά με τον εγκεφαλικό φλοιό. Οι περιοχές αυτές σχετίζονται με τη μνήμη-και τη κινητική ανάκαμψη μετά το εγκεφαλικό (Chollet et al., 2011). Ο εγκέφαλος χρησιμοποιεί τη νευροπλαστικότητα για να κάνει νέες συναπτικές συνδέσεις και να αναδομήσει τα υπάρχοντα κυκλώματά του, για αντιστάθμιση μετά από τραυματισμούς που προέρχονται από ισχαιμικά ή αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια (Murphy & Corbett, 2009· Nudo, 2013).

Μελέτες έχουν δείξει ότι οι SSRIs επηρεάζουν τα επίπεδα του Εγκεφαλικού Νευροτροφικού (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) στον εγκέφαλο, ο οποίος συμβάλλει στη διατήρηση των νευρώνων, την αναμόρφωση των συνάψεων και την ενίσχυση της αξονικής ανάπτυξης (Cramer et al., 2017). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα μετά το ΑΕΕ φαίνεται πως έχουν αυξημένα επίπεδα BDNF, γεγονός που σχετίζεται με τη βελτιωμένη νευρική αποκατάσταση και τη νευροπλαστικότητα (Stanne et al., 2016). Σύμφωνα με τους Chollet et al. (2011) οι ασθενείς που έλαβαν φλουοξετίνη μετά το ΑΕΕ εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά κινητικής ανάκαμψης, σε σύγκριση με ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Αντίθετα, τα

αποτελέσματα των μελετών FOCUS, EFFECTS και AFFINITY που αφορούν μεγάλο αριθμό ασθενών με AEE, έδειξαν ότι η φλουοξετίνη χορηγούμενη καθημερινά επί 6 μήνες μετά από οξύ AEE δεν βελτιώνει σημαντικά τη λειτουργική αποκατάσταση των ασθενών ή την επιβίωση τους όπως αυτή εκτιμήθηκε 6 και 12 μήνες μετά το AEE (FOCUS Trial Collaboration, 2018). Μελέτες λειτουργικής απεικόνισης fMRI σε ανθρώπους έδειξαν ότι οι SSRIs μπορούν να αυξήσουν τη δραστηριότητα του φλοιού και να επιταχύνουν την αναδιοργάνωση της κινητικής περιοχής στην αποκατάσταση του ασθενή μετά το AEE (Ward, 2017).

Το AEE προκαλεί φλεγμονώδεις αντιδράσεις όπως απελευθέρωση φλεγμονωδών κυτταροκινών και την ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων που οδηγούν σε διαταραχή του αιματοεγκεφαλικού φραγμού (Qureshi et al., 2020). Ενώ η οξεία φλεγμονή μετά από AEE λειτουργεί υπέρ της αποκατάστασης της βλάβης η αντιδραστική νευροφλεγμονή που αναπτύσσεται κατά τη διάρκεια της επούλωσης δημιουργεί νέα εγκεφαλική βλάβη προκαλώντας χειρότερα λειτουργικά αποτελέσματα. Για τον λόγο αυτό έχουν διερευνηθεί ιδιαίτερα οι πιθανές αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των SSRIs, τόσο στη νευροφλεγμονή που εμφανίζεται μετά από εγκεφαλικό, όσο και στη δευτερογενή βλάβη που προκαλείται στους δευτερεύοντες προσβεβλημένους νευρώνες (Della Gioia & Hannestad, 2018).

Οι SSRIs μειώνουν την ποσότητα του παράγοντα νέκρωσης όγκου-άλφα (Tumor necrosis factor α , TNF- α), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και της ιντερλευκίνης-1 β (IL-1 β) τα οποία αποτελούν τοξικές φλεγμονώδεις ουσίες, που αυξάνονται στον εγκέφαλο μετά από AEE (Feigin et al., 2019). Επίσης, οι SSRIs μειώνουν την υπερβολική ενεργοποίηση των μικρογλοιακών κυττάρων, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες και διεγερτικήτοξικότητα και τελικά σε νευρωνικό θάνατο, μετά από εγκεφαλικό (Kristensen et al., 2021). Η μελέτη των Benjamin et al. (2020) έδειξε ότι οι SSRIs μπορούν να προστατεύσουν την ακεραιότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, καθώς μειώνουν την πιθανότητα δευτερογενών ισχαιμικών τραυματισμών.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν καλύτερα λειτουργικά αποτελέσματα μετά το AEE φαίνεται πως έχουν αυξημένα επίπεδα του Εγκεφαλικού Νευροτροφικού Παράγοντα (BDNF), γεγονός που σχετίζεται με τη βελτιωμένη νευρική αποκατάσταση και τη νευροπλαστικότητα (Stanne et al., 2016). Σε ό,τι αφορά χορήγηση SSRIs έπειτα από ένα AEE, είναι μείζονος σημασίας πρώτα να αξιολογηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης αιμορραγίας λόγω των επιπτώσεων που επιφέρουν τα αντικαταθλιπτικά στην ομαλή δράση των αιμοπεταλίων. Παρά το γεγονός πως οι πρώτες μελέτες είχαν φέρει στην επιφάνεια ευρήματα που υποδείκνυαν πως τα SSRIs μπορούν να θωρακίσουν τα νεύρα μέσω της νευροπλαστικής τους ιδιότητας, νέες έρευνες (π.χ. FOCUS, AFFINITY, EFFECTS) δεν υποστηρίζουν τη χρήση τους και την καθιστούν μη αποτελεσματική στην αποκατάσταση των ασθενών μετά από AEE. Σημαντικό είναι το γεγονός πως οι προαναφερόμενες

κλινικές μελέτες έδειξαν ότι η χρήση SSRIs συνδέεται με τα αυξημένα επίπεδα αιμορραγικών επιπλοκών και άλλες ανεπιθύμητες συνέπειες.

Τα αιμοπετάλια διαδραματίζουν ζωτικό ρόλο στην επούλωση, καθώς σχηματίζουν θρόμβους σε τραυματισμούς αιμοφόρων αγγείων, για να σταματήσει η ανεξέλεγκτη αιμορραγία. Φυσιολογικά, η σεροτονίνη των αιμοπεταλίων ενεργοποιεί τα κύτταρα αυτά για να σχηματίσουν θρόμβους κατά τη διάρκεια των διαδικασιών επούλωσης (Hackam & Mrkobrada, 2012). Τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα, όπως οι SSRIs, εμποδίζουν την πρόσληψη σεροτονίνης από τα αιμοπετάλια, γεγονός που οδηγεί σε ανεπαρκή συσσώρευση αιμοπεταλίων και αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας (Qureshi et al., 2020). Κατά συνέπεια η θεραπεία με SSRIs ενώ θεωρητικά μπορεί να προστατεύσει έναντι του ισχαιμικού ΑΕΕ που προκαλείται από θρόμβους αίματος, μπορεί να αποτελέσουν μια σημαντική απειλή ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Η μετα-ανάλυση των Hackam και Mrkobrada (2012), στην οποία συμμετείχαν πάνω από 500.000 ασθενείς, έδειξε ότι η χρήση εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων, ιδιαίτερα σε άτομα με υπέρταση, ιστορικό αγγειακής εγκεφαλικής νόσου ή σε συνδυασμό με τη χρήση αντιπηκτικών φαρμάκων. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό οι γιατροί να αξιολογούν κάθε ασθενή ξεχωριστά για τη χορήγηση SSRI, ώστε η χορήγηση του φαρμάκου να είναι ασφαλής.

Η χορήγηση SSRIs μπορεί να έχει ουδέτερη ή ήπια επίδραση στην αρτηριακή πίεση. Ωστόσο, όταν συγχωρηγούνται με άλλα φάρμακα ή σε ασθενείς με προϋπάρχουσες αγγειακές παθήσεις, ενδέχεται να προκληθούν ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις που επιβαρύνουν την εγκεφαλοαγγειακή σταθερότητα, αυξάνοντας δυνητικά τον κίνδυνο για αγγειακά επεισόδια (Qureshi et al., 2020). Τέλος, οι SSRIs μπορούν να επηρεάσουν έμμεσα το νευρικό σύστημα μέσω μεταβολών στον καρδιακό ρυθμό και τη ροή αίματος στον εγκέφαλο (Kristensen et al., 2021).

Πίνακας 3. Επιδράσεις των SSRIs στον Κίνδυνο ΑΕΕ και στην Αποκατάσταση

Επίδραση των SSRIs	Πιθανό Όφελος	Σχετικός Κίνδυνος
Ενίσχυση Νευροπλαστικότητας	Βελτίωση κινητικής και γνωστικής αποκατάστασης	Δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος
Διέγερση BDNF	Προώθηση της επιβίωσης νευρώνων και της ανάπτυξης αξόνων	Δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος
Αντιφλεγμονώδης Δράση	Μείωση της νευροφλεγμονής μετά από ΑΕΕ	Δεν υπάρχει σημαντικός κίνδυνος

Αναστολή Συσσωμάτωσης Αιμοπεταλίων	Πιθανή μείωση του κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ	Αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικού ΑΕΕ
Ρύθμιση Εγκεφαλικής Αιματικής Ροής	Βελτιωμένη αναδιοργάνωση του φλοιού μετά από ΑΕΕ	Πιθανή αγγειακή αστάθεια

3.3.2 Τρικυκλικά Αντικαταθλιπτικά

Τα TCAs αποτελούν μία από τις αρχικές κατηγορίες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαταραχών συναισθηματικής διάθεσης. Ιδρύματα ιδιωτικής και δημόσιας υγείας συνεχίζουν να χορηγούν TCAs, ως βασικά φάρμακα σε κατάθλιψη ανθεκτική στη θεραπεία, νευροπαθητικό πόνο και συγκεκριμένες αγχώδεις διαταραχές (Trivedi et al., 2019). Τα φάρμακα αυτά μπορούν να επηρεάσουν την αιματική ροή στον εγκέφαλο και κατά συνέπεια την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ ή την έκβαση του ασθενή.

Τα TCAs (όπως η αμιτριπτυλίνη, η νοτριπτυλίνη, ην ιμιπραμίνη και την κλομιπραμίνη) αναστέλλουν την επαναπρόσληψη τόσο της σεροτονίνης όσο και της νορεπινεφρίνης στις προσυναπτικές νευρικές απολήξεις. Η επίδραση των TCAs στα συστήματα που χρησιμοποιούν ως νευροδιαβιβαστές ντοπαμίνη, ισταμίνη και ακετυλοχολίνη έχει μεν θεραπευτικά πλεονεκτήματα, αλλά παρατηρούνται και πολλές παρενέργειες (Lenze et al., 2021).

Σε αυτό το σημείο αξιολογείται η επίδραση των φαρμάκων TCA στους κινδύνους και τα αποτελέσματα του εγκεφαλικού, μέσω των καρδιαγγειακών τους επιδράσεων και των διεργασιών νευροπλαστικότητας, ενώ αποκαλύπτονται οι σχετικές επιπλοκές των αιμοφόρων αγγείων του εγκεφάλου.

Ειδικότερα, τα TCAs διαφέρουν από τους SSRIs καθώς αναστέλλουν τόσο τον SERT όσο και τον μεταφορέα νορεπινεφρίνης, έχοντας ως αποτέλεσμα υψηλότερα επίπεδα νευροδιαβιβαστών εντός του συναπτικού χώρου. Η δράση αναστολέα διπλής επαναπρόσληψης ενισχύει τον έλεγχο της διάθεσης, και αυξάνει τα επίπεδα ανοχής στον πόνο (Cramer et al., 2017). Επιπλέον, η ανταγωνιστική τους δράση στους H1-υποδοχείς της ισταμίνης συνδέεται με καταστολή (υπνηλία) και αύξηση του σωματικού βάρους (Bushnell et al., 2014).

Επιπλέον, η ανταγωνιστική δράση τους στους M1 μουσκαρινικούς υποδοχείς της ακετυλοχολίνης μπορεί να οδηγήσει σε ξηροστομία, δυσκοιλιότητα και γνωστικές διαταραχές (Benjamin et al., 2020). Ταυτόχρονα, η α1-αδρενεργική τους ανταγωνιστική δράση έχει συσχετιστεί με υπόταση και ζάλη, επηρεάζοντας ιδιαίτερα τον ηλικιωμένο πληθυσμό (Feigin et al., 2019). Οι πολλαπλές φυσιολογικές διεργασίες έχουν ισχυρότερα αποτελέσματα διότι οι αλληλεπιδράσεις των υποδοχέων TCA διαφέρουν από τους SSRIs, παρά το γεγονός του ότι έχουν

μειωμένη επιλεκτικότητα στους μηχανισμούς τους. Τόσο η θεραπευτική επιτυχία, όσο και το δυσμενές δυναμικό των TCA προκύπτουν από την αλληλεπίδραση τους με ευρείες υποδοχείς, παρόλο που τέτοια μοτίβα δράσης θέτουν ιδιαίτερους κινδύνους για ασθενείς με καρδιαγγειακά και εγκεφαλοαγγειακά αδύναμα σημεία. Τα TCA παράγουν αυξημένες επιδράσεις στην αρτηριακή πίεση, αυξημένους εγκεφαλοαγγειακούς κινδύνους και διαφέρουν από τις ήπιες αντυπερτασικές δράσεις των SSRIs (Lackland et al., 2014).

Επιπλέον, έχει τεκμηριωθεί πώς η θεραπεία με TCAs οδηγεί σε ενεργοποίηση του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, με επακόλουθη συστολή των αιμοφόρων αγγείων, αύξηση της καρδιακής παροχής και αύξηση αρτηριακής πίεσης (Sacco et al., 2021). Η δράση αυτή των TCAs μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ισχαιμικών και αιμορραγικών ΑΕΕ (Roth et al., 2018). Κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς που λάμβαναν TCAs παρουσίασαν κατά 1.2 υψηλότερη πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ σε σχέση με τους ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με SSRIs (Trifiro et al., 2010). Ο κύριος κίνδυνος κατά τη συνταγογράφηση TCAs σε άτομα ευάλωτα στην ανάπτυξη ΑΕΕ είναι η αρνητική τους επίδραση στην καρδιακή αγωγιμότητα, καθώς και η πρόκληση αρρυθμιών. Συγκεκριμένα, η δράση των TCA στους διαύλους Na^+ και K^+ προκαλεί επιμήκυνση του QTc και αυξημένη πιθανότητα κοιλιακών αρρυθμιών (Kristensen et al., 2021). Οι ηλικιωμένοι ενήλικες χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή στην παράταση του διαστήματος QTc, καθώς δημιουργεί υψηλότερο κίνδυνο κοιλιακής μαρμαρυγής και αιφνίδιο θάνατο (Benjamin et al., 2020). Οι προαρρυθμικές δράσεις των TCAs, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, ειδικά αφού η καρδιακή αυτή πάθηση αποτελεί από μόνη της κύριο παράγοντα κινδύνου ΑΕΕ (Qureshi et al., 2020). Για τον λόγο αυτό οι TCAs θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς που πάσχουν από καρδιαγγειακές παθήσεις, συμπεριλαμβανομένων αρρυθμιών, ισχαιμικής καρδιακής νόσου, καθώς και εγκεφαλικού επεισοδίου.

Οι TCA φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την αποκατάσταση ασθενών μετά από ΑΕΕ. Συγκεκριμένα, η νορτριπτυλίνη και η αμιτριπτυλίνη ενισχύουν τη σηματοδότηση της ντοπαμίνης προς όφελος των ασθενών με εγκεφαλικό επεισόδιο (Ward, 2017). Η χορήγησή τους μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς με εγκεφαλικό που εμφανίζουν ήπια συμπτώματα κατάθλιψης επηρεάζοντας θετικά την αποκατάσταση (Feigin et al., 2019). Εντούτοις, η χρήση TCAs στη φάση της αποκατάστασης μετά το ΑΕΕ είναι διφορούμενη, λόγω της αρνητικής τους επίδρασης στην λειτουργία της καρδιάς σε συνδυασμό με τους κινδύνους καταστολής του ασθενή και την αρνητική του επίδραση στις γνωστικές λειτουργίες.

Πίνακας 4. Σύνοψη των επιπτώσεων των TCAs στον κίνδυνο και την αποκατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου

Επίδραση των TCAs	Πιθανό Όφελος	Σχετικός Κίνδυνος
Αναστολή Επαναπρόσληψης NE και 5-HT	Αντικαταθλιπτικές ιδιότητες, πιθανή βελτίωση αποκατάστασης	Αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης
Αύξηση της Συμπαθητικής Δραστηριότητας	Βελτίωση κινητικής λειτουργίας σε ορισμένους ασθενείς	Υψηλότερος κίνδυνος ισχαιμικού ΑΕΕ
Αναστολή Καναλιών Νατρίου και Καλίου	Καμία σαφής νευροπροστατευτική δράση	Αυξημένος κίνδυνος αρρυθμιών και καρδιακής ανακοπής
Αλληλεπίδραση με Νευροτροφικούς Παράγοντες	Δυνητικά θετικά αποτελέσματα στην πλαστικότητα εγκεφάλου	Ανεπαρκής έρευνα για μακροχρόνιες επιδράσεις
Αντιχολινεργικές και Ηρεμιστικές Δράσεις	Χρήσιμο σε νευροπαθητικό πόνο	Γνωστική εξασθένηση, ορθοστατική υπόταση

3.3.3 Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs - Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης και Νορεπινεφρίνης)

Ως ομάδα αντικαταθλιπτικών διπλής δράσης οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης (SNRIs), μπλοκάρουν τις δραστηριότητες επαναπρόσληψης σεροτονίνης (5-HT - 5-υδροξυτρυπταμίνη) ενώ ταυτόχρονα αναστέλλουν τη νορεπινεφρίνη (NE - Νορεπινεφρίνη). Ο μηχανισμός λειτουργίας των Αναστολέων Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης-Νορεπινεφρίνης (SNRIs), έρχεται σε αντίθεση με τους Εκλεκτικούς Αναστολείς Επαναπρόσληψης Σεροτονίνης (SSRIs - Εκλεκτικοί Αναστολείς της Επαναπρόσληψης του Σεροτονίνης), αφού οι SNRIs αυξάνουν τα επίπεδα και των δύο νευροδιαβιβαστών στον συναπτικό χώρο.

Παραδείγματα ευρέως χρησιμοποιούμενων SNRIs περιλαμβάνουν τη βενλαφαξίνη σε συνδυασμό με τη ντουλοξετίνη, τη δεσβενλαφαξίνη και τη μινασιπράνη που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία τόσο της Μείζονος Καταθλιπτικής Διαταραχής (MDD - Μείζονα Καταθλιπτική Διαταραχή) όσο και της Γενικευμένης Αγχώδης Διαταραχής (GAD - Γενικευμένη Αγχώδης και νευροπαθητική και νευροπαθητική διαταραχή). Οι SNRIs που στοχεύουν σε σεροτονινεργικά και

νοραδρενεργικά μονοπάτια προσφέρουν πιθανή θεραπευτική αξία για ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο, καθώς έχουν επιπτώσεις στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου, στη νευροπλαστικότητα και στις διαδικασίες λειτουργικής αποκατάστασης.

Μια αξιολόγηση των SNRIs περιγράφει τις αρχές λειτουργίας τους, τις επιπτώσεις τους στα αγγεία του εγκεφάλου και την ικανότητά τους να βοηθούν στην αποκατάσταση από εγκεφαλικό επεισόδιο μαζί με τους αντίστοιχους καταγεγραμμένους κινδύνους (Trivedi et al., 2019). Η απόφραξη των μεταφορέων σεροτονίνης και νορεπινεφρίνης από SNRIs, οδηγεί σε βελτιωμένη συναισθηματική ρύθμιση και γνωστική επεξεργασία, καθώς μέσω της σεροτονίνης ελέγχονται τα συναισθήματα, της νορεπινεφρίνης διατηρείται η διέγερση, τις αυτόνομες λειτουργίες και την προσοχή (Benjamin et al., 2020).

Η πρόληψη και η ανάρρωση του εγκεφαλικού περιπλέκονται, λόγω των SNRIs που μπορούν να τροποποιήσουν τόσο την απόδοση του πόνου όσο και τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις συνδυαστικά με την καρδιαγγειακή λειτουργικότητα (Feigin et al., 2019).

Οι κύριες φαρμακευτικές δράσεις των SNRIs περιλαμβάνουν:

- Αλληλεπίδραση με μηχανισμούς νευροπλαστικότητας, που βελτιώνουν τη συναπτική δομή και υποστηρίζουν τις δραστηριότητες αποκατάστασης των νευρώνων (Cramer et al., 2017).
- Τροποποίηση των αυτόνομων λειτουργιών σε ευάλωτους ασθενείς, επηρεάζοντας τον αγγειακό τόνο, τον καρδιακό ρυθμό και την αρτηριακή πίεση, με οφέλη και κινδύνους που παραμένουν ασαφείς όσον αφορά τη σχέση τους με το εγκεφαλικό (Kristensen et al., 2021).
- Πιθανή μείωση της φλεγμονής, όπως υποδεικνύουν τα τρέχοντα ερευνητικά δεδομένα (Qureshi et al., 2020).
- Επιρροή στις οδούς της νορεπινεφρίνης, η οποία μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης, αυξάνοντας με τη σειρά της τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου σε συγκεκριμένες δημογραφικές ομάδες (Sacco et al., 2021).

Η αρτηριακή πίεση και η αγγειακή αντίσταση τείνουν να αυξάνονται με τους SNRIs, καθώς ενισχύουν τη σηματοδότηση της νορεπινεφρίνης, σε αντίθεση με τους SSRIs που εμφανίζουν ελάχιστες υπερτασικές παρενέργειες (Lackland et al., 2014).

Η υπέρταση και η ταχυκαρδία αλληλοεπιδρώντας με την ενισχυμένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος, εμφανίζονται από τη χορήγηση βενλαφαξίνης σε υψηλές δόσεις και δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού σε υπερτασικούς ασθενείς (Benjamin et al., 2020).

Οι Kwon et al. (2023) παρατήρησαν ότι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με υψηλές δόσεις SNRIs, εμφάνισαν υψηλότερα ποσοστά περιπτώσεων υπέρτασης σε αντίθεση με τα γνωστά αποτελέσματα των παραγόντων κινδύνου εγκεφαλικού. Ζωτικής σημασίας είναι να

παρακολουθείτε συστηματικά η αρτηριακή πίεση για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SNRIs ειδικά όταν προ υπάρχουν αγγειακές παθήσεις (Qureshi et al., 2020).

Η θεραπευτική ισχύς των SNRIs έγκειται στην ικανότητά τους να βελτιώνουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου, η οποία δίνει προβάδισμα σε ασθενείς με εγκεφαλικό σε προγράμματα αποκατάστασης. Η αποκατάσταση του εγκεφαλικού εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη νορεπινεφρίνη, εφόσον επιτρέπει τη ρύθμιση της συναπτικής πλαστικότητας, της γνωστικής ευελιξίας καθώς και των διαδικασιών κινητικής μάθησης (Cramer et al., 2017). Οι ασθενείς με εγκεφαλικό επωφελούνται από τη φαρμακευτική αγωγή με ντουλοξετίνη και βενλαφαξίνη, καθώς η συγκεκριμένη αγωγή ενεργοποιεί νοραδρενεργικές λειτουργίες σε όλες τις φλοιώδεις και υποφλοιώδεις περιοχές του εγκεφάλου, γεγονός που οδηγεί σε κινητικές και γνωστικές βελτιώσεις (Chollet et al., 2011).

Η εκτελεστική λειτουργία βελτιώθηκε μέσω της ανώτερης εκτελεστικής λειτουργίας και η κατάθλιψη μειώθηκε στους ασθενείς μετά από εγκεφαλικό που χρησιμοποιήθηκαν SNRIs με βάση τα ευρήματα από την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή (RCT) από τους (Almeida et al., 2019). Απαιτούνται πρόσθετες έρευνες μεγάλης κλίμακας, για τον καθορισμό του καλύτερου χρόνου χορήγησης SNRIs ή τον καθορισμό κατάλληλων δόσεων στη θεραπεία αποκατάστασης εγκεφαλικού επεισοδίου.

Ο κύριος ρόλος της νευροφλεγμονής στην πρόκληση δευτερογενούς εγκεφαλικής βλάβης μετά από εγκεφαλικό ευθυγραμμίζεται με προκαταρκτικά στοιχεία, που υποδεικνύουν ότι οι SNRIs έχουν αντιφλεγμονώδη χαρακτηριστικά (DellaGioia & Hannestad., 2018). Η έρευνα δείχνει ότι οι SNRIs βοηθούν στη μείωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IL-6, IL-1 β), σε ασθενείς για την πρόληψη της νευροφλεγμονώδους βλάβης που προκαλείται από εγκεφαλικό επεισόδιο σύμφωνα με τους (Feigin et al., 2019). Μόνο περιορισμένα ευρήματα από δοκιμές σε ζώα και σύνολα δεδομένων εξέτασης χωρίς εγκεφαλικό υποδηλώνουν τέτοια αποτελέσματα, ωστόσο η κλινική τους χρήση παραμένει αβέβαιη σύμφωνα με τους (Kristensen et al., 2021).

Χρειάζεται πρόσθετη κλινική έρευνα για τον έλεγχο των SNRIs, ως πιθανών νευροπροστατευτικών παραγόντων σε ασθενείς με εγκεφαλικό κατά την οξεία φάση τους. Οι ξεχωριστοί SNRIs της ομάδας αντικαταθλιπτικών συνδυάζουν τη ρύθμιση της σεροτονίνης και της νορεπινεφρίνης με οφέλη στην αποκατάσταση των αντικαταθλιπτικών και των εγκεφαλικών, καθώς και στη γνωστική υποστήριξη. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού αναπτύσσεται σε υπερτασικούς ασθενείς που λαμβάνουν SNRIs, λόγω των ικανοτήτων των φαρμάκων να αυξάνουν την αρτηριακή πίεση και την επιρροή τους στα συστήματα αυτόνομης ρύθμισης.

Οι SNRIs προάγουν την πλαστικότητα του εγκεφάλου που οδηγεί σε καλύτερη ανάκαμψη μετά από εγκεφαλικό, ειδικά στους τομείς των κινητικών δεξιοτήτων και της γνωστικής ανάπτυξης.

Προσοχή αξίζει να δίνεται σε ασθενείς με υπέρταση και πρόσθετα στοιχεία καρδιαγγειακού κινδύνου, λόγω της ικανότητας των συγκεκριμένων φαρμάκων να ανεβάζουν την αρτηριακή πίεση. Πρόσθετη έρευνα οφείλει να αναπτύξει διακριτούς κανόνες, καθοδηγώντας τη θεραπεία με SNRIs κατά την αποκατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου, ώστε να επικυρωθούν τα θεραπευτικά πλεονεκτήματά τους έναντι των εγκεφαλοαγγειακών κινδύνων. Η αποκατάσταση του εγκεφαλικού επεισοδίου αναπτύσσεται με τη χρήση των SNRIs, ενώ ο κατάλληλος έλεγχος ασθενών σε συνδυασμό με στενή παρακολούθηση οδηγεί σε βέλτιστα αποτελέσματα με μειωμένους κινδύνους.

Πίνακας 5. Σύνοψη των επιπτώσεων των SNRIs στον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου και την αποκατάσταση

Επίδραση των SNRIs	Πιθανό Όφελος	Σχετικός Κίνδυνος
Αναστολή Επαναπρόσληψης 5-HT & NE	Αντικαταθλιπτικές ιδιότητες, βελτίωση διάθεσης	Αυξημένος κίνδυνος υπέρτασης
Αύξηση της NorE δραστηριότητας	Βελτίωση γνωστικής λειτουργίας και αποκατάστασης	Αυξημένη αγγειακή αντίσταση, κίνδυνος ΑΕΕ
Μείωση Προφλεγμονωδών Κυτοκινών	Δυνητικά προστατευτική δράση έναντι νευροφλεγμονής	Μη επαρκώς τεκμηριωμένο σε εγκεφαλικά επεισόδια
Ενίσχυση Νευροπλαστικότητας	Καλύτερη αποκατάσταση κινητικών και εκτελεστικών λειτουργιών	Πιθανές επιπτώσεις στην αυτόνομη ρύθμιση του ΚΝΣ

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Την τελευταία δεκαετία παρατηρείται μια ραγδαία αύξηση στα συνταγογραφούμενα αντικαταθλιπτικά, με αποτέλεσμα να εντάσσονται στην κατηγορία φαρμάκων που χορηγούνται με τη μεγαλύτερη συχνότητα. Το ποσοστό αύξησης της χορήγησης στις χώρες που ανήκουν στον Οργανισμό Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης, αγγίζει το 50% σε επίπεδο κατανάλωσης αντικαταθλιπτικών τη χρονική περίοδο μεταξύ 2011 και 2021 (OECD, 2023). Στις ΗΠΑ, το ποσοστό ενηλίκων που χρησιμοποιούν αντικαταθλιπτικά σε καθημερινή βάση αγγίζει το 13% του συνολικού πληθυσμού της χώρας, με τις γυναίκες να κατέχουν τη πρώτη θέση, καθώς το ποσοστό τους φτάνει το 17.7% σε σχέση με τους άνδρες που το ποσοστό είναι 8.4%. (OECD, 2023). Η αύξηση αυτή οφείλεται στη χορήγηση αντικαταθλιπτικών όχι μόνο σε περιπτώσεις σοβαρής κατάθλιψης, αλλά και σε άλλες, πιο ήπιες, διαταραχές της διάθεσης όπως διαταραχές άγχους και σε περιπτώσεις που οι ασθενείς εκδηλώνουν έντονα σωματικά συμπτώματα, καθιστώντας τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μια από τις πιο συχνές επιλογές των ιατρών που δραστηριοποιούνται στον τομέα της πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ένα μεγάλο ποσοστό ατόμων τρίτης ηλικίας και που ανήκουν στην ομάδα αυξημένου κινδύνου για ΑΕΕ, να κάνουν συχνή χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων.

Η αυξημένη συχνότητα στη χρήση αντικαταθλιπτικών εγείρει το ερώτημα κατά πόσο τα συγκεκριμένα φάρμακα μπορούν να συμβάλουν στην εμφάνιση ΑΕΕ και κατά πόσο μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό αποκατάστασης των ατόμων έπειτα από ένα ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η κατάθλιψη παρουσιάζεται συχνά σε ασθενείς μετά από ΑΕΕ, καθώς 1 στους 3 ασθενείς που έχουν επιβιώσει από ΑΕΕ εμφανίζει καταθλιπτική συμπτωματολογία (μετα-εγκεφαλικό σύνδρομο κατάθλιψης) και αποτελεί προδιαθεσικό παράγοντα για την εμφάνιση ενός νέου ΑΕΕ αυξάνοντας τον κίνδυνο ενός νέου ΑΕΕ κατά 30% (Dong et al. 2012) ή οι ασθενείς που αδυνατούν να καταπολεμήσουν την κατάθλιψη κινδυνεύουν ως και 10 φορές περισσότερο να εμφανίσουν ξανά ΑΕΕ (Bartoli et al., 2018). Συνεπώς, η σχέση που υπάρχει ανάμεσα στη κατάθλιψη, στη λήψη αντικαταθλιπτικών και το ΑΕΕ, αποτελεί ένα πολυδιάστατο πρόβλημα, μείζονος κλινικής σημασίας.

Η χορήγηση αντικαταθλιπτικών για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης, βελτιώνει τους παράγοντες εκείνους που αποτελούν από μόνοι τους κινδύνους για την εμφάνιση ΑΕΕ όπως για παράδειγμα τη συμμόρφωση των ασθενών στις κλήσεις των θεραπειών για αλλαγή της διατροφής τους, τη μείωση του άγχους και τη βελτίωση ύπνου (Glassman et al., 2009) και θεωρητικά επεμβαίνοντας έγκαιρα στην αντιμετώπιση της κατάθλιψης θα μπορούσε να μειωθεί κατά πολύ ο κίνδυνος εμφάνισης ΑΕΕ. Εντούτοις, οι παρενέργειες των αντικαταθλιπτικών αποτελούν περιοριστικό παράγοντα και ο περιορισμός στη χρήση τους σχετίζεται με το είδος του

αντικαταθλιπτικού και τους προδιαθεσικούς για ΑΕΕ παράγοντες που μπορεί να έχει ο κάθε ασθενής (Feigin et al., 2019).

Στην παρούσα μελέτη, αρχικά, διερευνήθηκε η επίδραση που έχουν τα αντικαταθλιπτικά φάρμακα όταν λαμβάνονται πριν από την εμφάνιση ΑΕΕ και το πώς συμβάλλουν στην ομαλή αποκατάσταση των ασθενών. Τα αποτελέσματα αρκετών μελετών δείχνουν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην εμφάνιση ΑΕΕ μεταξύ ατόμων που λαμβάνουν ή δεν λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή (Alraddadi et al., 2025). Επίσης, η λήψη αντικαταθλιπτικών (SSRIs) μετά το ΑΕΕ δεν φαίνεται να ευνοεί την έκβαση της νόσου και την αποκατάσταση των ασθενών, όπως δείχνουν πρόσφατες μελέτες σε μεγάλο αριθμό ασθενών με ΑΕΕ στην Αγγλία (FOCUS Trial Collaborators, 2019), Σουηδία (EFFECTS Trial Collaboration, 2020) και Αυστραλία-Ασία (AFFINITY Trial Collaboration, 2020). Ακόμη, μελέτες δείχνουν ότι η λήψη αντικαταθλιπτικών μετά το ΑΕΕ δεν βελτιώνει το βαθμό αναπηρίας των ασθενών και δεν επηρεάζει τα ποσοστά θνησιμότητας τους (Alraddadi et al., 2025; FOCUS Trial Collaborators, 2019; AFFINITY Trial Collaboration, 2020; EFFECTS Trial Collaboration, 2020). Ωστόσο, τα ευρήματα των παραπάνω μελετών είναι αντίθετα από εκείνα παλαιότερων ερευνών σε μικρότερο αριθμό ασθενών, που έδειχναν ότι τα αντικαταθλιπτικά είναι ωφέλιμα μετά την εμφάνιση ΑΕΕ. Χαρακτηριστικά, η έρευνα FLAME (Fluoxetine for Motor Recovery After Ischemic Stroke, 2011) έδειξε πως εάν μέσα στην πρώτη εβδομάδα από το ΑΕΕ χορηγηθεί φλουοξετίνη στους ασθενείς που πάσχουν από μέτριες έως βαριές κινητικές δυσλειτουργίες, ο βαθμός ανάρρωσης έχει αυξητική τάση, με τη βαθμολογία κινητικότητας (FMMS) να λαμβάνει υψηλότερες τιμές στους ασθενείς που έλαβαν αντικαταθλιπτικά, έναντι αυτών που έλαβαν το εικονικό φάρμακο (Chollet et al., 2011). Τα αποτελέσματα της παραπάνω έρευνας ήταν ελπιδοφόρα για τη δράση των SSRIs ως ένας παράγοντας ανάπλασης των νευρών αλλά και του πως θα μπορούσε να βελτιώσει εκθετικά την αποκατάσταση των ασθενών που είχαν βιώσει ΑΕΕ, ανεξάρτητα από τις αντικαταθλιπτικές τους ιδιότητες (Pittenger & Duman, 2008; Schmidt & Duman, 2007). Παρά την αισιοδοξία που επέφεραν οι εν λόγω έρευνες, αυστηρότερες ως προς τον σχεδιασμό μετέπειτα έρευνες δεν επιβεβαίωσαν τα οφέλη των SSRIs στη διαδικασία αποκατάστασης έπειτα από ΑΕΕ. Ενδεικτική ήταν η μετα-ανάλυση των Legg et al. (2019), κατά την οποία αναδείχθηκαν τα ευρήματα τα οποία δείχνουν πως οι SSRIs δεν συμβάλλουν θετικά στη σωματική λειτουργικότητα ή τον ρυθμό αποκατάστασης των ασθενών μετά την εμφάνιση ΑΕΕ. Μάλιστα από τη μελέτη προέκυψαν στοιχεία που δείχνουν την ύπαρξη ορισμένων κινδύνων που υποβόσκουν κατά τη χορήγηση SSRIs στους ασθενείς που έχουν βιώσει ΑΕΕ, όπως η αύξηση οστικών και μυϊκών τραυματισμών λόγω αστάθειας και αύξηση κινδύνου επιληπτικών κρίσεων (Legg et al., 2019).

Όσον αφορά την επίδραση των αντικαταθλιπτικών στη συχνότητα εμφάνισης ΑΕΕ, οι SSRIs, η οποία είναι και η πιο συχνή υποκατηγορία αντικαταθλιπτικών που χορηγείται, θεωρητικά θα μπορούσαν να ελαττώσουν την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, λόγω της αντιθρομβωτικής τους δράσης και την δράση τους στο αγγειακό ενδοθήλιο. Ειδικότερα, οι SSRIs επηρεάζουν την ομαλή λειτουργία των αιμοπεταλίων, καθώς μειώνουν έως και 90% τα ενδοαιμοπεταλιακά επίπεδα σεροτονίνης (Østergaard et al., 2019). Ορισμένοι SSRIs μπορεί να έχουν αντιθρομβωτική - αντιπηκτική δράση (Qureshi et al., 2020) και η χρήση τους μπορεί να ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ (Etherton et al., 2018). Ωστόσο οι SSRIs δεν ενδείκνυνται για την αντικατάσταση των τυπικών αντιθρομβωτικών φαρμάκων, καθώς δεν έχει κατανοηθεί πλήρως η επίδρασή τους στην πήξη του αίματος και στις αγγειακές λειτουργίες. Εκτός από την αντιθρομβωτική δράση, οι SSRIs θεωρητικά μπορεί να μειώσουν την εμφάνιση ισχαιμικού ΑΕΕ, ενισχύοντας την αγγειακή λειτουργία, διατηρώντας την ενδοθηλιακή ακεραιότητα και ελέγχοντας τους μηχανισμούς φλεγμονής (Douros et al., 2021). Η επίδραση των SSRIs στη λειτουργία του ενδοθηλίου έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση της αρτηριακής ακαμψίας και την πρόληψη εξέλιξης της αθηρωματικής πλάκας που μπορεί να προκαλέσει ισχαιμικό ΑΕΕ (Sacco et al., 2021). Εντούτοις οι SSRIs ενώ μεν μπορεί να ελαττώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης ισχαιμικού ΑΕΕ καθιστούν τους ασθενείς επιρρεπείς σε εγκεφαλικές αιμορραγίες (Jick et al., 2012; Mortensen et al., 2013). Ειδικά σε ασθενείς με προδιάθεση σε υπέρταση ή και σε συνδυασμό με χρήση αντιπηκτικών ή αγγειακές εγκεφαλικές δυσπλασίες, η χρήση SSRIs οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών ΑΕΕ (Qureshi et al., 2020). Για παράδειγμα, τα άτομα που λαμβάνουν SSRIs και αντιπηκτικά φάρμακα παρουσιάζουν 40% αυξημένο κίνδυνο ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας. Επιπλέον οι SSRIs φαίνεται πως αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης αυτόματης αιμορραγίας και παρατείνουν τον χρόνο της (Kristensen et al., 2021). Σημαντικό είναι να παρακολουθούνται στενά οι ασθενείς με ΑΕΕ που λαμβάνουν φλουοξετίνη ή σεφτραλίνη, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης αιμορραγικού ΑΕΕ (Benjamin et al., 2020). Επίσης ιδιαίτερης προσοχής χρήζει η συνταγογράφηση των SSRIs, όταν απευθύνεται σε ασθενείς των οποίων οι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν αιμορραγικά συμβάντα, ή είχαν προσβληθεί στο παρελθόν από αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παρουσίασαν πηκτικές παθήσεις. Για τους παραπάνω λόγους, είναι αναγκαία η χρήση εναλλακτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων.

Οι περισσότερες έρευνες που εξετάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ σε άτομα που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά αφορούν τους SSRIs. Περιορισμένος αριθμός μελετών αφορά τους SNRIs και τα TCAs. Τα TCAs αυξάνουν τα επίπεδα της νορεπινεφρίνης και κατά συνέπεια μπορεί να αυξήσουν και την πιθανότητα κινδύνου ισχαιμικού ΑΕΕ έμμεσα λόγω αύξησης της αρτηριακής πίεσης και της επίδρασης τους στον καρδιακό ρυθμό (Lackland et al., 2014; Sacco et al., 2021).

Οι μελέτες για τον ρόλο των TCA στην ανάρρωση των ασθενών μετά από AEE είναι περιορισμένες και παρουσιάζουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μελέτες δείχνουν ότι τα TCA μπορεί να μην έχουν στην ανάρρωση των ασθενών ή, στον αντίποδα αυτών, να συνεισφέρουν ψυχική ευεξία των ασθενών συμβάλλοντας θετικά στην ανάρρωση τους (Ward, 2017). Χρειάζονται λοιπόν επιπλέον μελέτες για να τεκμηριωθούν οι επιδράσεις των TCA, τόσο στη λειτουργία του εγκεφάλου, που να συνδέεται με την εμφάνιση των AEE, όσο και στην αποκατάσταση των ασθενών μετά από AEE.

Οι SNRIs βελτιώνουν την αιματική παροχή στον εγκέφαλο και μπορούν να συμβάλλουν θετικά στην αποκατάσταση των ασθενών μετά από AEE, αλλά παράλληλα αυξάνουν και την πιθανότητα εμφάνισης AEE. SNRIs, όπως η βενλαφαξίνη αυξάνουν την αρτηριακή πίεση, με αποτέλεσμα αυξημένο κίνδυνο για ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (Kwon et al., 2023), για τον λόγο αυτό συνιστάται η παρακολούθηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που λαμβάνουν SNRIs και ειδικά σε υψηλές δόσεις. Οι SNRIs, όπως η βενλαφαξίνη, μπορούν να βελτιώσουν την εκτελεστική λειτουργία συνδυαστικά με τη γνωστική ευελιξία έπειτα από εγκεφαλικό επεισόδιο (Almeida et al., 2019). Επιπροσθέτως, οι SNRIs φαίνεται να έχουν εντιφλεγμονώδη δράση και θεωρητικά θα μπορούσαν να μειώσουν τη νευροφλεγμονή που σχετίζεται με το AEE, βελτιώνοντας την έκβαση του AEE και την αποκατάσταση των ασθενών (Hannestad et al., 2011). Εντούτοις, χρειάζονται πρόσθετες μελέτες για να διαπιστωθεί εάν η τροποποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος από τους SNRIs φέρνει σημαντικά κλινικά οφέλη στους ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο.

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα των μελετών, που περιορίζει περαιτέρω τον οποιοδήποτε ευεργετικό ρόλο των αντικαταθλιπτικών στην εμφάνιση και εξέλιξη των AEE, είναι ότι η αντικαταθλιπτική αγωγή όχι μόνο αποτελεί από μόνη της ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για AEE (Trajkova et al., 2019) αλλά μπορεί να αυξήσει τις υποτροπές των AEE (Wang et al., 2015). Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός πως τα παλαιότερα αντικαταθλιπτικά όπως τα TCAs φαίνεται να μην αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο για AEE (Juang et al., 2015).

Η θεραπεία με SSRIs ελαττώνει την πιθανότητα εμφάνισης ισχαιμικού AEE, αλλά αυξάνει τον κίνδυνο εγκεφαλικής αιμορραγίας, τα TCA αυξάνουν την πιθανότητα για ισχαιμικά συμβάντα, έμμεσα λόγω αύξησης της αρτηριακής πίεσης και οι SNRIs ενισχύουν τη θεραπεία γνωστικών ελλειμμάτων, παρόλο που εξακολουθούν να απαιτούν παρακολούθηση καρδιακών παθήσεων. Ως εκ τούτου είναι αναγκαία η επιλογή του κατάλληλου αντικαταθλιπτικού σε ασθενείς με AEE ή προδιάθεση για AEE, να είναι εξατομικευμένη ώστε να εξασφαλίζει την βελτίωση της ψυχικής υγείας χωρίς να αυξάνει τον κίνδυνο AEE. Η αυξανόμενη χρήση αντικαταθλιπτικών ανά τον κόσμο, μεταξύ ενηλίκων που πάσχουν από πολλαπλές παθήσεις υγείας, απαιτεί αξιολόγηση της

παρατεταμένης επίδρασής τους στα εγκεφαλικά αιμοφόρα αγγεία (Benjamin et al., 2020). Σημαντικό είναι να ασκείται εκτεταμένη κλινική παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή, αντιπηκτική ή αντιυπερτασική φαρμακευτική αγωγή (Qureshi et al., 2020).

Απαιτούνται περεταίρω μελέτες, ώστε να εξεταστεί ποιες ομάδες ασθενών λαμβάνουν τα μέγιστα οφέλη από τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, που ταυτόχρονα αντιμετωπίζουν την κατάθλιψη μετά το ΑΕΕ και προστατεύουν την εγκεφαλική λειτουργία (Kristensen et al., 2021). Μεγάλης κλίμακας, διαχρονικές μελέτες, με ομαδοποίηση των ασθενών ανάλογα με το είδος, τη δοσολογία, τη διάρκεια χρήσης του αντικαταθλιπτικού καθώς και την παρουσία άλλων ιατρικών ζητημάτων, μπορούν να δώσουν πιο σαφή αποτελέσματα για το εάν η μακροχρόνια χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων μεταβάλει την πιθανότητα εμφάνισης ΑΕΕ. Ωστόσο, απαιτείται διεξοδική έρευνα προκειμένου να αποσαφηνιστούν οι επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών στη δομή και λειτουργία του εγκεφάλου, το ενδοθήλιο των αγγείων και τη νευροφλεγμονή στη σταθερότητα του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, η επίδρασή τους στην υγεία του ενδοθελίου, καθώς και ο ρόλος τους στη νευρωνική φλεγμονή. Οι μελλοντικές ερευνητικές δοκιμές θα πρέπει να αξιολογήσουν τόσο την αποτελεσματικότητα όσο και τις πτυχές της αγγειακής ασφάλειας των SNRI, των SSRIs και άλλων εναλλακτικών τύπων αντικαταθλιπτικών φαρμάκων. Οι προηγμένες ιατρικές προσεγγίσεις, μέσω γενετικών μελετών και έρευνας βιοδεικτών, απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να εντοπιστούν οι ασθενείς που μπορούν να ωφεληθούν από αντικαταθλιπτικές θεραπείες χωρίς να εκτίθενται σε υπερβολικούς κινδύνους για την ασφάλειά τους.

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Η αξιολόγηση της επιρροής των αντικαταθλιπτικών στην έκβαση του εγκεφαλικού, περιλαμβάνει μεγάλες δυσκολίες όπως:

Αξιοπιστία πληροφοριών και ιστορικού: Στο μεγαλύτερο μέρος της βιβλιογραφίας, χρησιμοποιούνται σχέδια αναδρομικών και παρατηρητικών μελετών, που αντιμετωπίζουν προβλήματα μεροληψίας επιλογής και ελλειπείς εγγραφές δεδομένων μειώνοντας τα επίπεδα ακρίβειας. Τα πραγματικά επίπεδα έκθεσης στις επιδράσεις των αντικαταθλιπτικών φαρμάκων είναι δύσκολο να ερμηνευτούν, καθώς οι ασθενείς συχνά τροποποιούν τόσο τη συμμόρφωσή τους όσο και τις συνταγογραφούμενες ποσότητες. Σε ασθενείς που αναφέρουν τη χρήση αντικαταθλιπτικών φαρμάκων, παρατηρείται μεροληψία ανάκλησης σε πολλές μελέτες, καθώς μπορεί να μην παρέχουν ακριβείς πληροφορίες ιστορικού.

Συννοσηρότητα: οι παράγοντες κινδύνου για ΑΕΕ περιλαμβάνουν, την ηλικία συνδυαστικά με το φύλο και τη γενετική ευπάθεια, ωστόσο πολλές μελέτες αποτυγχάνουν να αξιολογήσουν

κατάλληλα αυτές τις δημογραφικές μεταβλητές. Οι κίνδυνοι εγκεφαλικού επεισοδίου από τη λήψη αντικαταθλιπτικών, εξακολουθούν να είναι δύσκολο να προσδιοριστούν, διότι οι ασθενείς συχνά υποφέρουν από συννοσηρές καταστάσεις που κλιμακώνουν ανεξάρτητα τον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ. Η αλληλεπίδραση μεταξύ αντικαταθλιπτικών και παυσίπονων, αντιαιμοπεταλιακών, αντιπηκτικών και αντιυπερτασικών, δημιουργεί δύσκολα μετρήσιμα αποτελέσματα.

Η έρευνα δείχνει ότι υπάρχει μια περίπλοκη σχέση μεταξύ της χρήσης SSRIs και του κινδύνου εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου. Ορισμένες μελέτες υποστηρίζουν ότι τα SSRIs μπορεί στην πραγματικότητα να μειώνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού, καθώς βοηθούν στην πρόληψη θρόμβων και στη χαλάρωση των αιμοφόρων αγγείων. Άλλες έρευνες, ωστόσο, δείχνουν αυξημένη πιθανότητα τόσο ισχαιμικών όσο και αιμορραγικών εγκεφαλικών επεισοδίων με τη χρήση SSRIs. Μια μετα-ανάλυση των (Shin et al. 2014) διαπιστώθηκε ότι η χρήση SSRIs σχετίζεται με αυξημένο συνολικό κίνδυνο εγκεφαλικού (με προσαρμοσμένο λόγο πιθανοτήτων 1,40), καθώς και αυξημένο κίνδυνο ισχαιμικού (1,48) και αιμορραγικού (1,32) εγκεφαλικού. Από την άλλη πλευρά, κάποιες μελέτες υποστηρίζουν ότι αυτός ο αυξημένος κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με την ίδια την κατάθλιψη, καθώς η επίδραση των φαρμάκων δεν είναι πάντα απολύτως διακριτή. Υπάρχει ανάγκη για ποιοτικά ανώτερες μελέτες ώστε να κατανοηθούν καλύτερα αυτές οι συσχετίσεις.

Επίδραση των SSRIs στον κίνδυνο εμφάνισης ΑΕΕ: Οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs) φαίνεται να συμβάλλουν στη βελτίωση της λειτουργίας των αιμοφόρων αγγείων και στην επιβράδυνση της αρτηριοσκλήρυνσης. Αυτό επιτυγχάνεται κυρίως μέσω της αύξησης της παραγωγής μονοξειδίου του αζώτου, το οποίο μπορεί επίσης να μειώσει την πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Οι SSRIs επηρεάζουν επίσης τα αιμοπετάλια, προσφέροντας ήπια αντιπηκτική δράση μέσω της μείωσης της συσσώρευσης σεροτονίνης, γεγονός που βοηθά στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβων. Από την άλλη πλευρά, μπορούν να παρατείνουν τον χρόνο αιμορραγίας και να αυξήσουν τον κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών, καθώς εμποδίζουν τη συσσωμάτωση των αιμοπεταλίων. Μελέτες δείχνουν ότι άτομα που είχαν λάβει SSRIs πριν από εγκεφαλικό επεισόδιο έχουν 1,4 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν ενδοεγκεφαλική αιμορραγία. Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί συνήθως χρειάζονται μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη επείγουσα ιατρική φροντίδα. Αυτός ο συνδυασμός πιθανών ωφελειών και κινδύνων αιμορραγίας αναδεικνύει την ανάγκη για προσεκτική αξιολόγηση σε κάθε περίπτωση.

Επίδραση των SNRIs στον κίνδυνο ΑΕΕ: Οι SNRIs, όπως η βενλαφαξίνη και η δουλοξετίνη, επηρεάζουν την επαναπρόσληψη της νορεπινεφρίνης, κάτι που μπορεί να αυξήσει την καρδιακή παροχή και την αρτηριακή πίεση. Η υψηλή αρτηριακή πίεση σε βάθος χρόνου είναι γνωστό ότι

αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης τόσο ισχαιμικού όσο και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου. Έτσι, η λήψη SNRIs μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εγκεφαλικού, ιδιαίτερα σε άτομα που ήδη αντιμετωπίζουν υπέρταση ή καρδιολογικά προβλήματα. Η έρευνα γύρω από τους SNRIs είναι ακόμα περιορισμένη, αλλά φαίνεται πως είναι σημαντικό να παρακολουθείται η πίεση κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ορισμένες μελέτες υποδεικνύουν μια ελαφρώς αυξημένη πιθανότητα ισχαιμικού εγκεφαλικού με τη χρήση SNRIs, αλλά απαιτούνται περισσότερες κλινικές δοκιμές για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

Επίδραση των TCAs στον κίνδυνο ΑΕΕ: Ο κίνδυνος εγκεφαλικού από τη χρήση τρικυκλικών αντικαταθλιπτικών (TCAs) προέρχεται κυρίως από τις επιδράσεις τους στην καρδιά. Αυξάνουν τα επίπεδα νορεπινεφρίνης, γεγονός που προκαλεί αγγειοσυσπασξη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης και προβλήματα στον καρδιακό ρυθμό. Επιπλέον, τα TCAs μπλοκάρουν ορισμένες χημικές ουσίες στο σώμα, κάτι που μπορεί να επιταχύνει τον καρδιακό ρυθμό και να επηρεάσει την ομαλή λειτουργία της καρδιακής λειτουργίας. Έρευνες δείχνουν ότι τα άτομα που λαμβάνουν TCAs μπορεί να εμφανίσουν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού σε σύγκριση με όσους χρησιμοποιούν SSRIs. Γι' αυτό, για άτομα με καρδιολογικά προβλήματα, τα TCAs θεωρούνται γενικά πιο επικίνδυνη επιλογή.

Συνοψίζοντας, οι διάφοροι τύποι αντικαταθλιπτικών έχουν τους δικούς τους κινδύνους και οφέλη για το αγγειακό σύστημα. Τα SSRIs μπορεί να βοηθούν στη λειτουργία των αιμοφόρων αγγείων και στις εγκεφαλικές αλλαγές, αλλά ενδέχεται να αυξάνουν τον κίνδυνο αιμορραγίας. Τα TCAs σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου λόγω υπέρτασης και διαταραχών του καρδιακού ρυθμού, ενώ τα SNRIs μπορούν επίσης να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση. Είναι πολύ σημαντικό να εξετάζεται η κατάσταση κάθε ασθενούς ξεχωριστά, ώστε να σταθμίζονται σωστά τα οφέλη της θεραπείας της κατάθλιψης σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για την υγεία του εγκεφάλου.

Αρκετές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά πριν υποστούν εγκεφαλικό ενδέχεται να παρουσιάσουν πιο σοβαρή αρχική κλινική εικόνα και να έχουν πιο αργή ανάρρωση. Για παράδειγμα, έρευνα των Mortensen και συνεργατών το 2014 έδειξε ότι τα άτομα που λάμβαναν SSRIs είχαν υψηλότερη βαθμολογία NIHSS κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Μια άλλη μελέτη από τους Hackam και Mrkobrada, (2012) διαπίστωσε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικών επιπλοκών σε αυτούς τους ασθενείς. Επιπλέον, η χρήση SSRIs συνδέθηκε με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και αυξημένη ανάγκη για αποκατάσταση. Από την άλλη πλευρά, η χορήγηση SSRIs μετά το εγκεφαλικό δεν φαίνεται να βοηθά ιδιαίτερα στην ανάρρωση. Τρεις μεγάλες κλινικές δοκιμές οι FOCUS, AFFINITY και EFFECTS έδειξαν ότι η λήψη φλουοξετίνης

για έξι μήνες μετά το εγκεφαλικό δεν οδήγησε σε βελτίωση ούτε στη λειτουργική αναπηρία ούτε στα ποσοστά επιβίωσης.

Παρόλο που κάποιες πρώιμες μελέτες, όπως η FLAME των Chollet et al. (2011), ανέφεραν βελτιώσεις στην κινητική αποκατάσταση με χρήση SSRIs, τα συνολικά δεδομένα παραμένουν ασυνεπή. Η ανάρρωση είναι μια σύνθετη διαδικασία: οι SSRIs φαίνεται να σχετίζονται με δυσμενέστερα άμεσα αποτελέσματα μετά το εγκεφαλικό και με αυξημένες ανάγκες αποκατάστασης, ενώ τα πιθανά οφέλη τους στη νευροπλαστικότητα δεν φαίνεται να οδηγούν σε καλύτερη μακροπρόθεσμη λειτουργική έκβαση.

Πολλές από τις παλαιότερες μελέτες ήταν αναδρομικές ή απλώς παρατηρητικές. Αυτό μπορεί να δημιουργήσει συγχύσεις και να οδηγήσει σε ασαφή αποτελέσματα. Παράγοντες όπως το ιατρικό ιστορικό του ασθενούς, η σοβαρότητα της κατάθλιψης ή η συνέπεια στη λήψη της φαρμακευτικής αγωγής μπορούν να επηρεάσουν τόσο τη συνταγογράφηση αντικαταθλιπτικών όσο και την έκβαση ενός εγκεφαλικού επεισοδίου.

Επιπλέον, κάποιες μελέτες δεν κατηγοριοποιούν σωστά τα δεδομένα. Για παράδειγμα, ενδέχεται να μην διακρίνουν επαρκώς τους τύπους εγκεφαλικού επεισοδίου ή τα διαφορετικά είδη κατάθλιψης, κάτι που καθιστά δύσκολη τη σύγκριση μεταξύ των ασθενών. Άλλα προβλήματα, όπως η χρήση διαφορετικών μεθόδων αξιολόγησης νευρολογικών βλαβών ή η περιορισμένη διάρκεια παρακολούθησης, περιπλέκουν ακόμη περισσότερο τα ευρήματα.

Αυτές οι προκλήσεις δείχνουν πόσο σημαντική είναι η ανάγκη για πιο συστηματικές ελεγχόμενες μελέτες και έρευνα υψηλότερης ποιότητας. Για παράδειγμα, μια ανασκόπηση των (Shin et al., 2014) επισημαίνει αυτές τις ασυμφωνίες μεταξύ των μελετών και τονίζει την ανάγκη για περαιτέρω κλινική διερεύνηση.

Συνολικά, είναι απαραίτητες μεγαλύτερες τυχαιοποιημένες μελέτες και προοπτικές έρευνες που να ελέγχουν αποτελεσματικά τους παράγοντες κινδύνου, ώστε να κατανοηθεί πραγματικά η επίδραση της αντικαταθλιπτικής αγωγής στα αποτελέσματα. Η σχέση μεταξύ αντικαταθλιπτικών και εγκεφαλικού επεισοδίου είναι αρκετά περίπλοκη. Η έρευνα δείχνει ότι, ενώ τα SSRIs μπορεί να μειώνουν τον κίνδυνο ισχαιμικού εγκεφαλικού λόγω των αγγειοπροστατευτικών τους ιδιοτήτων, ταυτόχρονα μπορούν να αυξήσουν την πιθανότητα αιμορραγίας. Τα SNRIs μπορούν να αυξήσουν την αρτηριακή πίεση, επιβαρύνοντας τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, ενώ τα TCAs αυξάνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικού μέσω επιδράσεων στην πίεση και στον καρδιακό ρυθμό. Έτσι, ενώ τα αντικαταθλιπτικά μπορούν να βοηθήσουν στην ψυχική υγεία κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από εγκεφαλικό, είναι σημαντικό να σταθμίζονται προσεκτικά οι αγγειακοί κίνδυνοι.

Βασικά σημεία:

1. Η θεραπεία της κατάθλιψης πρέπει να εξατομικεύεται. Αν κάποιος έχει ιστορικό εγκεφαλικού ή υψηλό αγγειακό κίνδυνο, οι γιατροί ενδέχεται να χρειάζεται να επιλέγουν φάρμακα με χαμηλότερο αγγειακό προφίλ κινδύνου και να εφαρμόζουν στενότερη παρακολούθηση.
2. Δεν πρέπει να γίνεται γενίκευση των επιδράσεων όλων των κατηγοριών αντικαταθλιπτικών. Κάθε κατηγορία έχει διαφορετικές επιδράσεις και ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με άλλες παθολογικές καταστάσεις.
3. Ορισμένες πρώιμες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα SSRIs μπορεί να βοηθούν στην αποκατάσταση του εγκεφάλου, αλλά οι μεγαλύτερες μελέτες αποκατάστασης δεν δείχνουν σαφή βελτίωση στην αποκατάσταση της λειτουργικότητας.
4. Η διαρκής επαγρύπνηση είναι απαραίτητη. Οι επαγγελματίες υγείας πρέπει να παρακολουθούν δείκτες πήξης και να είναι σε εγρήγορση για πιθανά προβλήματα, όπως αιμορραγικά επεισόδια.

Συστάσεις για μελλοντική έρευνα

Χρειάζεται να διεξαχθούν μεγάλες τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) για κάθε κατηγορία αντικαταθλιπτικών, με προσεκτική παρακολούθηση παραγόντων όπως η ηλικία, το φύλο, άλλες παθήσεις (όπως καρδιολογικά νοσήματα), καθώς και η χρήση αντιπηκτικών ή αντιαιμοπεταλιακών φαρμάκων. Οι μελέτες αυτές θα πρέπει να εξετάζουν ξεχωριστά τόσο τους ισχαιμικούς όσο και τους αιμορραγικούς τύπους εγκεφαλικού, ώστε να κατανοηθεί πραγματικά πώς επηρεάζουν τα φάρμακα το αγγειακό σύστημα. Η τυχαιοποίηση συμβάλλει στον περιορισμό των συγχυτικών παραγόντων, προσφέροντας μια πιο καθαρή εικόνα και διευκολύνοντας την εκτίμηση του κατά πόσο η αντικαταθλιπτική αγωγή έχει πραγματική αιτιώδη επίδραση. Η χρήση γενετικών και μοριακών δεικτών μπορεί να συμβάλει στην εξατομίκευση της ιατρικής φροντίδας. Εξετάζοντας διαφορετικές γενετικές παραλλαγές ή δείκτες φλεγμονής, όπως το CYP2D6 ή η IL-6, μπορούμε να προσδιορίσουμε τη σωστή δοσολογία ή το καταλληλότερο φάρμακο για κάθε άτομο. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να βοηθήσει στην αποφυγή ανεπιθύμητων παρενεργειών που σχετίζονται με το αγγειακό σύστημα. Για την καλή φροντίδα του ασθενούς, είναι σημαντικό να συνεργάζονται νευρολόγοι, ψυχίατροι, καρδιολόγοι και φαρμακοποιοί. Στις μονάδες αποκατάστασης, η παρακολούθηση της ψυχικής διάθεσης και της καρδιαγγειακής υγείας, όπως της αρτηριακής πίεσης και του σακχάρου, ακόμη και για μισή ώρα, μπορεί να βοηθήσει στον έγκαιρο εντοπισμό προβλημάτων. Η συνεργασία των ειδικοτήτων διευκολύνει επίσης την αναγνώριση πιθανών ανεπιθύμητων αλληλεπιδράσεων μεταξύ φαρμάκων και μπορεί να καθοδηγήσει την προσαρμογή του θεραπευτικού πλάνου σε κάθε στάδιο της αποκατάστασης. Είναι πραγματικά αναγκαία η δημιουργία εθνικών ή διεθνών μητρώων για ασθενείς με εγκεφαλικό

επεισόδιο που λαμβάνουν αντικαταθλιπτικά. Συγκεντρώνοντας δεδομένα για αυτούς τους ασθενείς όπως ηλικία, κλινική έκβαση και τη φαρμακευτική τους αγωγή θα μπορούμε να κατανοήσουμε καλύτερα πώς λειτουργούν διαφορετικά φάρμακα στην πραγματική ζωή και ποια είναι η επίδρασή τους με την πάροδο του χρόνου, ειδικά σε ομάδες όπως οι ηλικιωμένοι ή άτομα με πολλαπλά εγκεφαλικά επεισόδια. Τέτοια μητρώα θα διευκολύνουν την ανάλυση των δεδομένων και θα επιταχύνουν την απόκτηση γνώσης σχετικά με τις επιδράσεις της αντικαταθλιπτικής αγωγής σε σχέση με τα αγγειακά συμβάντα.

Το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί μια από τις βασικές αιτίες αναπηρίας και θανάτου παγκοσμίως, ενώ η κατάθλιψη επιδεινώνει περαιτέρω την κατάσταση τόσο σε ατομικό όσο και σε κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Γι' αυτό, κάθε νέα θεραπευτική προσέγγιση που στοχεύει σε άτομα με κατάθλιψη και υψηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο μπορεί να προσφέρει σημαντικά οφέλη για τη δημόσια υγεία. Στόχος μας είναι να μεταφέρουμε τα ευρήματα της έρευνας στην κλινική πράξη. Μέσα από τη συνεργασία ερευνητών και κλινικών ιατρών, μπορούμε να αρχίσουμε να διαμορφώνουμε εξατομικευμένες θεραπείες που θα ενισχύουν τόσο την ψυχική όσο και τη σωματική υγεία των ασθενών. Αξίζει επίσης να διερευνηθούν μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η ψυχοθεραπεία, η άσκηση ή οι διατροφικές αλλαγές, οι οποίες ενδέχεται να βοηθήσουν άτομα με κατάθλιψη, ειδικά όσους διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για ΑΕΕ ή βρίσκονται στη φάση της αποκατάστασης. Αν παραμείνουμε συνεπείς και εφαρμόσουμε σωστά αυτές τις προτάσεις, μπορούμε να συνεχίσουμε να χτίζουμε ένα ισχυρό ερευνητικό υπόβαθρο για την ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη φροντίδα των ασθενών αυτών.

ΑΠΟΨΗ ΣΥΓΓΡΑΦΕΑ

Οι ασθενείς λαμβάνουν αντικαταθλιπτική θεραπεία κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες που απαιτούν την εξειδίκευση και εξατομίκευση για την κατάλληλη επιλογή φαρμακευτικής αγωγής. Η επαγγελματική κρίση διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην επιλογή της αντικαταθλιπτικής θεραπείας, καθώς τα φάρμακα που βοηθούν την πλαστικότητα του εγκεφάλου δημιουργούν κινδύνους αγγειακής ασφάλειας που πρέπει να λαμβάνονται υπόψη από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης. Δεδομένου ότι τα αντικαταθλιπτικά έχουν γίνει δημοφιλή σε όλο τον κόσμο, παραμένει απαραίτητο τόσο για τους επιστημονικούς ερευνητές όσο και για τους επαγγελματίες του ιατρικού τομέα να κατανοήσουν πλήρως τον αγγειακό αντίκτυπό τους στον εγκέφαλο. Υπάρχει μεγάλη ανάγκη για την επιτυχή ισορροπία μεταξύ των πλεονεκτημάτων των αντικαταθλιπτικών για την ψυχική υγεία και της προστασίας έναντι των αυξημένων εγκεφαλοαγγειακών κινδύνων. Νέες καλά ελεγχόμενες επιστημονικές έρευνες αξίζει να πραγματοποιηθούν, ώστε να δημιουργηθούν πρωτόκολλα θεραπείας βασισμένα σε στοιχεία με

στόχο την ασφαλή χρήση των αντικαταθλιπτικών για άτομα που κινδυνεύουν από εγκεφαλικά επεισόδια.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- AFFINITY Trial Collaboration. (2020). Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 19(8), 651–660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30207-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30207-6)
[The Lancet+4PubMed+4ScienceDirect+4](#)
- Alboni, S., van Dijk, R. M., & Poggini, S. (2016). Fluoxetine treatment affects the inflammatory response and microglial function in the brain of adult mice. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, 140. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00140>
- Almeida, O. P., Alfonso, H., Yeap, B. B., Hankey, G. J., & Flicker, L. (2019). Depression, antidepressants and the risk of cardiovascular events and death in older men. *Maturitas*, 129, 27–34. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2019.06.009>:contentReference[oaicite:19]{index=19}
- Aloizou, A. M., V. Siokas, G. Pateraki, I. Liampas, C. Bakirtzis, Z. Tsouris, G. Lazopoulos, D. Calina, A. O. Docea, A. Tsatsakis, D. P. Bogdanos and E. Dardiotis (2021). "Thinking outside the Ischemia Box: Advancements in the Use of Multiple Sclerosis Drugs in Ischemic Stroke." *J Clin Med* 10(4).
- Alqdwah-Fattouh, A., Gil, M., Sáez, M., Vidal, X., Ibáñez-Sanz, G., Rebordosa, C., & Bolívar, B. (2022). Selective serotonin reuptake inhibitors and risk of noncardioembolic ischemic stroke: A nested case-control study. *Stroke*, 53(3), 717–727. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036197>
- Alqdwah-Fattouh, R., Rodríguez-Martín, S., Barreira-Hernández, D., Izquierdo-Esteban, L., Gil, M., González-Bermejo, D., Fernández-Antón, E., Rodríguez-Miguel, A., García-Lledó, A., Bolívar, F., & de Abajo, F. J. (2022). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk of Noncardioembolic Ischemic Stroke: A Nested Case-Control Study. *Stroke*, 53(5), 1560–1569. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.036661>.
- Alraddadi, E. A., Alotaibi, H. F., Alatawi, Y., Aljabri, A., Alghamdi, A. A., Alturki, F., & Alamri, F. F. (2025). Assessing the effects of antidepressant use on stroke recurrence and related outcomes in ischemic stroke patients: A propensity score matched analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 16, 1558703. <https://doi.org/10.3389/fphar.2025.1558703>
[Frontiers+1ResearchGate+1](#)
- Alraddadi, M., Alzahrani, M., Aljohani, F., & Alghamdi, R. (2025). *The impact of pre-stroke antidepressant use on stroke outcomes: A retrospective cohort study*. *International Journal of Neuroscience*.

- Balomenos, V., E. Ntanasi, C. A. Anastasiou, S. Charisis, G. Velonakis, E. Karavasilis, A. Tsapanou, M. Yannakoulia, M. H. Kosmidis, E. Dardiotis, G. Hadjigeorgiou, P. Sakka and N. Scarmeas (2021). "Association Between Sleep Disturbances and Frailty: Evidence From a Population-Based Study." *J Am Med Dir Assoc* 22(3): 551-558.e551.
- Bartoli, F., Di Brita, C., Crocamo, C., Clerici, M., & Carrà, G. (2018). Early post-stroke depression and mortality: Meta-analysis and meta-regression. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 530. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00530>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., et al. (2020). Heart disease and stroke statistics—2020 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139-e596.
- Brody, D. J., & Gu, Q. (2020). *Antidepressant use among adults: United States, 2015–2018*. NCHS Data Brief, No. 377. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db377-h.pdf> ResearchGate+5Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων+5Κέντρα Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων+5
- Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., et al. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(5), 1545-1588.
- Bykov, K., Schneeweiss, S., Glynn, R. J., Mittleman, M. A., & Gagne, J. J. (2017). Assessment of the risk of ischemic stroke with antidepressant use in a case-crossover study. *Stroke*, 48(2), 404–410. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.014546>
- Chen, Y., Guo, J. J., & Patel, N. C. (2009). Hemorrhagic stroke associated with antidepressant use in patients with depression: does degree of serotonin reuptake inhibition matter?. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, 18(3), 196–202. <https://doi.org/10.1002/pds.1699>
- Chollet, F., Tardy, J., Albucher, J. F., Thalamos, C., Berard, E., Lamy, C., ... & Raposo, N. (2011). Fluoxetine for motor recovery after acute ischaemic stroke (FLAME): a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 10(2), 123–130. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70314-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70314-8)
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cramer, S. C., Sur, M., Dobkin, B. H., et al. (2017). Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 140(5), 1506-1520.

- Dardiotis, E., V. Siokas, S. Moza, M. H. Kosmidis, C. Vogiatzi, A. M. Aloizou, N. Geronikola, E. Ntanasi, I. Zalonis, M. Yannakoulia, N. Scarmeas and G. M. Hadjigeorgiou (2019). "Pesticide exposure and cognitive function: Results from the Hellenic Longitudinal Investigation of Aging and Diet (HELIAD)." *Environ Res* 177: 108632.
- Della Gioia, N., & Hannestad, J. (2018). A systematic review of the effects of antidepressants on peripheral levels of proinflammatory cytokines in depressed patients. *Psychopharmacology*, 235(4), 925–944. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4820-0>
- Dong, J.-Y., Zhang, Y.-H., Tong, J., & Qin, L.-Q. (2012). Depression and risk of stroke: A meta-analysis of prospective studies. *Stroke*, 43(1), 32–37. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.630871>
- Douglas, I., Smeeth, L., & Irvine, D. (2011). The use of antidepressants and the risk of haemorrhagic stroke: a nested case control study. *British journal of clinical pharmacology*, 71(1), 116–120. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2010.03797.x>
- Douros, A., Dell'Aniello, S., Dehghan, G., Boivin, J. F., & Renoux, C. (2019). Degree of serotonin reuptake inhibition of antidepressants and ischemic risk: A cohort study. *Neurology*, 93(10), e1010–e1020. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008060>
- EFFECTS Trial Collaboration. (2020). Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (EFFECTS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet Neurology*, 19(8), 661–669. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30208-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30208-8)
- Estrela, M., Silva, T. M., Gomes, E. R., Ferreira, P. L., & Roque, F. (2021). Prescription of anxiolytics, sedatives, hypnotics and antidepressants in outpatient, universal care during the COVID-19 epidemic in Portugal: A nationwide, interrupted time-series approach. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 75(9), 821–826. [https://doi.org/10.1136/jech-2021-216732:contentReference\[oaicite:3\]{index=3}](https://doi.org/10.1136/jech-2021-216732:contentReference[oaicite:3]{index=3})
- Etherton, M. R., Siddiqui, K. A., & Schwamm, L. H. (2018). Prestroke selective serotonin reuptake inhibitor use and functional outcomes after ischaemic stroke. *Stroke and vascular neurology*, 3(1), 9–16. <https://doi.org/10.1136/svn-2017-000119>
- Feigin, V. L., Norrving, B., Mensah, G. A. (2019). Global burden of stroke. *Circulation Research*, 120(3), 439–448.
- FOCUS Trial Collaboration. (2019). Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 393(10168), 265–274. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X)

- Glassman, A. H., Bigger, J. T., Gaffney, M., & Van Zyl, L. T. (2009). Depression and cardiovascular disease: Healing the broken-hearted. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 70(Suppl 8), 5–9. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771193/PMC>
- Hackam, D. G., & Mrkobrada, M. (2012). Selective serotonin reuptake inhibitors and brain hemorrhage: A meta-analysis. *Neurology*, 79(18), 1862–1865. [https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f848:contentReference\[oaicite:15\]{index=15}](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318271f848:contentReference[oaicite:15]{index=15})
- Hannestad, J., DellaGioia, N., & Bloch, M. (2011). The effect of antidepressant medication treatment on serum levels of inflammatory cytokines: A meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, 36(12), 2452–2459. [https://doi.org/10.1038/npp.2011.132:contentReference\[oaicite:23\]{index=23}](https://doi.org/10.1038/npp.2011.132:contentReference[oaicite:23]{index=23})
- Jahromi, S. R., Amiri-Nikpour, M. R., and Nazarbaghi, S. (2018) ‘Prestroke Antidepressant Use and Ischemic Stroke Severity: A Case-Control Study’, *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27(12), pp. 3363–3367.
- Jick, H., Kaye, J. A., & Jick, S. S. (2000). Antidepressants and the risk of suicidal behaviors. *Journal of the American Medical Association*, 284(14), 1731–1737. <https://doi.org/10.1001/jama.284.14.1731>
- Jick, S. S., Li, L., & Jick, H. (2012). Antidepressant use and risk of incident stroke: A retrospective cohort study. *BMJ Open*, 2(3), e000601. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2011-000601>
- Jick, S. S., Li, L., & Jick, H. (2012). Post-stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of subsequent cardiovascular events. *Stroke*, 43(11), 3047–3051. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.674242>
- Juang, H. T., Chen, P. C., & Chien, K. L. (2015). Using antidepressants and the risk of stroke recurrence: report from a national representative cohort study. *BMC neurology*, 15, 86. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0345-x>
- Kristensen, H. K., Tistad, M., Von Koch, L., Ytterberg, C. (2021). The importance of the home environment for physical activity after stroke. *Journal of Rehabilitation Medicine*, 53(4), jrm00165.
- Kwon, K. E., Yang, B. R., Kim, M. S., Park, B. J., Lee, J., & Jung, S. Y. (2023). Antidepressants and the Risk of Ischemic Stroke in Older Adults According to the Degree of Serotonin Reuptake Inhibition: A Retrospective Cohort Study. *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry*, 31(12), 1164–1177. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2023.07.013>

- Lackland, D. T., Roccella, E. J., Deutsch, A. F., et al. (2014). Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(1), 315-353.
- Laporte, S., Chapelle, C., Caillet, P., Beyens, M. N., Bellet, F., & Mismetti, P. (2017). Bleeding risk under selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants: A meta-analysis of observational studies. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 26(2), 142–150. <https://doi.org/10.1002/pds.4124>
- Legg, L. A., Rudberg, A.-S., Hua, X., Wu, S., & Hackett, M. L. (2019). Selective serotonin reuptake inhibitors for stroke recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11), CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub4Cochrane Linked Data Browser+3cochrane.org+3Βικιπαίδεια+3>
- Lenze, E. J., Mulsant, B. H., & Blumberger, D. M. (2021). Efficacy, safety, and tolerability of antidepressants for late-life depression: A systematic review and network meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 487–497. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3690>
- Licht, C. M. M., de Geus, E. J. C., & Penninx, B. W. J. H. (2009). Dysregulation of the autonomic nervous system predicts the development of the metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 94(10), 3989–3994. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0030>
- Maslej, M. M., Bolker, B. M., Russell, M. J., Eaton, K., Durisko, Z., Hollon, S. D., Swanson, G. M., & Andrews, P. W. (2017). The mortality and suicide risk of antidepressants: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychological Medicine*, 47(3), 335–351. <https://doi.org/10.1017/S0033291716001565>
- Mead, G. E., Hsieh, C. F., Lee, R., Kutlubaev, M. A., Claxton, A., Hankey, G. J., ... & Dennis, M. (2013). Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (11), CD009286. [https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2:contentReference\[oaicite:11\]{index=11}](https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2:contentReference[oaicite:11]{index=11})
- Meijer, W. E., Heerdink, E. R., Leufkens, H. G. M., Herings, R. M. C., & Egberts, A. C. G. (2004). Incidence and relative risk of bleeding complications in users of antidepressants. *Archives of Internal Medicine*, 164(22), 2367–2370. <https://doi.org/10.1001/archinte.164.22.2367>
- Mentis, A. A., E. Dardiotis, V. Efthymiou and G. P. Chrousos (2021). "Non-genetic risk and protective factors and biomarkers for neurological disorders: a meta-umbrella systematic review of umbrella reviews." *BMC Med* 19(1): 6.

- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Mortensen, J. K., Larsson, H., Johnsen, S. P., & Andersen, G. (2014). Impact of prestroke selective serotonin reuptake inhibitor treatment on stroke severity and mortality. *Stroke*, 45(7), 2121–2123. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.005302>
- Mortensen, J. K., Larsson, H., Johnsen, S. P., & Andersen, G. (2013). Post stroke use of selective serotonin reuptake inhibitors and clinical outcome: A population-based cohort study. *Stroke*, 44(2), 420–426. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.670893PubMed>
- Murphy, T. H., & Corbett, D. (2009). Plasticity during stroke recovery: From synapse to behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(12), 861–872. <https://doi.org/10.1038/nrn2735>
- Ni, W., Watts, S. W., & Ng, C. K. (2006). 5-HT in the cardiovascular system: Focusing on the serotonin transporter (SERT). *Clinica Chimica Acta*, 364(1–2), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2005.07.005>
- Nudo, R. J. (2013). Recovery after brain injury: Mechanisms and principles. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7, 887. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00887>
- OECD. (2023). *Health at a glance 2023: OECD indicators*. OECD Publishing. <https://doi.org/10.1787/4b6cb013-en>
- Østergaard, S. D., Pedersen, C. B., Mors, O., & Bøttger, M. (2019). Antiplatelet effects of citalopram in patients with ischaemic stroke. *Scientific Reports*, 9, 20117. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-56487-8Nature>
- Owens, M. J., & Nemeroff, C. B. (1998). Role of serotonin in the pathophysiology of depression: Focus on the serotonin transporter. *Clinical Chemistry*, 44(2), 288–295.
- Pittenger, C., & Duman, R. S. (2008). Stress, depression, and neuroplasticity: A convergence of mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), 88–109. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301574>
- Qureshi, A. I., Mendelow, A. D., Hanley, D. F. (2020). Intracerebral haemorrhage. *The Lancet*, 373(9675), 1632–1644.
- Ramasubbu, R. (2004). Cerebrovascular effects of antidepressants: Time to reevaluate the evidence. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29(4), 241–256. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC484167/>

- Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., et al. (2018). Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases for 10 causes, 1990 to 2016. *Journal of the American College of Cardiology*, 70(1), 1-25.
- Rothman, K. J., Greenland, S., & Lash, T. L. (2008). *Modern Epidemiology*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Sacco, R. L., Kasner, S. E., Broderick, J. P., et al. (2021). An updated definition of stroke for the 21st century. *Stroke*, 44(7), 2064-2089.
- Schmidt, H. D., & Duman, R. S. (2007). The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behavioural Pharmacology*, 18(5-6), 391-418. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e3282eee0a8>
- Sheffler, J. L., Burchard, V., & Pickett, S. (2023). Adverse childhood experiences and poor sleep quality in older adults: The influence of emotion regulation. *The Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 78(10), 1919-1924. <https://doi.org/10.1093/gerona/glad030PubMed+1ResearchGate+1>
- Shin, D., Kim, S., Kim, H., & Park, K. (2014). Risk of stroke associated with the use of antidepressants: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 34(5), 588-595. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000183>
- Shin, D., Oh, Y. H., Eom, C. S., & Park, S. M. (2014). Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. *Journal of neurology*, 261(4), 686-695. <https://doi.org/10.1007/s00415-014-7251-9>
- Sinani, O., K. Dadouli, P. Ntellas, E. Z. Kapsalaki, M. Vlychou, D. G. Raptis, C. Marogianni, K. Markou, E. Dardiotis and G. Xiomerisiou (2022). "Association between white matter lesions and Parkinson's disease: an impact on Postural/Gait difficulty phenotype and cognitive performance." *Neurol Res* 44(12): 1122-1131.
- Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (4th ed.). Cambridge University Press.
- Stanne, T. M., Åberg, N. D., Nilsson, S., Jood, K., & Blomstrand, C. (2016). Low circulating BDNF is associated with cognitive impairment after stroke. *Stroke*, 47(7), 1943-1945. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.116.012966>
- Taddei, S., Virdis, A., Ghiadoni, L., Salvetti, G., Bernini, G., & Salvetti, A. (2004). Endothelial dysfunction in hypertension. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 38(S2), S11-S14.

- Trajkova, S., d'Errico, A., Soffietti, R., Sacerdote, C., & Ricceri, F. (2019). Use of Antidepressants and Risk of Incident Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 53(3-4), 142–151. <https://doi.org/10.1159/000500686>
- Trifirò, G., Dieleman, J., Sen, E. F., Gambassi, G., & Sturkenboom, M. C. (2010). Risk of ischemic stroke associated with antidepressant drug use in elderly persons. *Journal of clinical psychopharmacology*, 30(3), 252–258. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dca10a>
- Trivedi, M. H., Daly, E. J., & Wisniewski, S. R. (2019). Clinical and practical considerations in the pharmacologic treatment of depression. *Psychiatric Clinics of North America*, 42(4), 509–525. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2019.08.001>
- Wang, M. T., Chu, C. L., Yeh, C. B., Chang, L. C., Malone, D. C., & Liou, J. T. (2015). Antidepressant use and risk of recurrent stroke: A population-based nested case-control study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 76(7), e877–e885. [https://doi.org/10.4088/JCP.14m09134:contentReference\[oaicite:27\]{index=27}](https://doi.org/10.4088/JCP.14m09134:contentReference[oaicite:27]{index=27})
- Ward, N. S. (2017) 'Restoring brain function after stroke — bridging the gap between animals and humans', *Nature Reviews Neurology*, 13(4), pp. 244–255.
- Wu, C. S., Wang, S. C., Cheng, Y. C., Gau, S. S. F., Tsai, H. J., & Cheng, A. T. A. (2011). Association of cerebrovascular events with antidepressant use: A case-crossover study. *The American Journal of Psychiatry*, 168(5), 511–521. [https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071064:contentReference\[oaicite:7\]{index=7}](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.10071064:contentReference[oaicite:7]{index=7})